

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: 2004-520398

(43)Date of publication of application: 08.07.2004

(21)Application number: 2002-563926

(22)Date of application: 14.01.2002

(54)Title: CHEMOTHERAPEUTIC MICROEMULSION COMPOSITIONS OF  
PACLITAXEL WITH IMPROVED ORAL BIOAVAILABILITY

(57)Abstract

Pharmaceutical compositions suitable for oral administration comprising paclitaxel, a solvent, a surfactant, a substituted cellulosic polymer, and optionally but preferably a P-glycoprotein inhibitor. The composition may further comprise a diglyceride or mixture of diglyceride and monoglyceride. The composition generates a supersaturated paclitaxel microemulsion upon contact with water resulting in improved oral bioavailability of paclitaxel.

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-520398

(P2004-520398A)

(43) 公表日 平成16年7月8日 (2004. 7. 8)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	31/337	A 6 1 K 31/337	4 C 0 7 6
A 6 1 K	9/48	A 6 1 K 9/48	4 C 0 8 4
A 6 1 K	31/138	A 6 1 K 31/138	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/277	A 6 1 K 31/277	4 C 2 0 6
A 6 1 K	31/49	A 6 1 K 31/49	
		審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 54 頁) 最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2002-563926 (P2002-563926)	(71) 出願人	397006612
(86) (22) 出願日	平成14年1月14日 (2002. 1. 14)		ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成15年7月18日 (2003. 7. 18)		PHARMACIA & UPJOHN
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/000497		COMPANY
(87) 国際公開番号	W02002/064132		アメリカ合衆国49001ミシガン州カラ
(87) 国際公開日	平成14年8月22日 (2002. 8. 22)		マズー、ヘンリエッタ・ストリート301
(31) 優先権主張番号	60/262, 555		番
(32) 優先日	平成13年1月18日 (2001. 1. 18)	(74) 代理人	100089705
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 社本 一夫
		(74) 代理人	100076691
			弁理士 増井 忠武
		(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口生物学的利用能が改善されたパクリタキセルの化学療法マイクロエマルジョン組成物

## (57) 【要約】

パクリタキセル、溶媒、界面活性剤、置換されたセルロースポリマー、および場合によるが好ましくは P - 糖蛋白質阻害剤を含む、経口投与に適切な医薬組成物。組成物はさらにジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含んでいてもよい。組成物は水と接触すると過飽和パクリタキセルマイクロエマルジョンを生じ、パクリタキセルの経口生物学的利用能を改善する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下のものを含むバクリタキセルを投与するための組成物：

- a) バクリタキセルまたはその類似体；
- b) 薬剂的に受容できる界面活性剤；
- c) 薬剂的に受容できる溶媒；および
- d) 置換されたセルロースポリマー。

## 【請求項 2】

自己乳化している請求項 1 の組成物。

## 【請求項 3】

経口投与のための請求項 1 の組成物。

## 【請求項 4】

前記界面活性剤がポリオキシル 40 硬化ヒマシ油、ポリオキシル 35 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、VE-TPGS 1000、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、SolutoHS-15、Tagoitol、PEG 16-オレート、ポリオキシエチレンステレート、および飽和ポリグリコール化 (polyglycolized) グリセリドからなる群から選択される、請求項 2 の組成物。

## 【請求項 5】

前記界面活性剤がポリオキシル 40 硬化ヒマシ油、ポリオキシル 35 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、および VE-TPGS 1000 からなる群から選択される、請求項 4 の組成物。

## 【請求項 6】

前記界面活性剤がポリオキシル 40 硬化ヒマシ油またはポリオキシル 35 硬化ヒマシ油である、請求項 5 の組成物。

## 【請求項 7】

バクリタキセル対界面活性剤の重量比 (バクリタキセル：界面活性剤) が約 1：3 から約 1：20 までである、請求項 2 の組成物。

## 【請求項 8】

バクリタキセル対界面活性剤の重量比 (バクリタキセル：界面活性剤) が約 1：5 から約 1：10 までである、請求項 7 の組成物。

## 【請求項 9】

前記溶媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、グリセロール、トリアセチン、グリコフロール、プロピレンカーボネート、ジメチルアセタミド、ジメチルイソソルビド、N-メチルピロリドン、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 2 の組成物。

## 【請求項 10】

前記溶媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 9 の組成物。

## 【請求項 11】

前記溶媒がエタノールおよびポリエチレングリコール 400 からなるポリエチレングリコールの混合物である、請求項 10 の組成物。

## 【請求項 12】

前記の置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、マルトデキストリン、およびポビドンからなる群から選択される、請求項 2 の組成物。

## 【請求項 13】

前記の置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびメチルセルロースからなる

10

20

30

40

50

群から選択される、請求項 12 の組成物。

【請求項 14】

前記の置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 13 の組成物。

【請求項 15】

前記の置換されたセルロースポリマーおよびパクリタキセルが約 50 : 1 から約 0.1 : 1 までの重量比で存在する、請求項 2 の組成物。

【請求項 16】

前記の置換されたセルロースポリマーおよびパクリタキセルが約 10 : 1 から約 0.1 : 1 までの重量比で存在する、請求項 15 の組成物。

10

【請求項 17】

前記の置換されたセルロースポリマーおよびパクリタキセルが約 5 : 1 から約 0.5 : 1 までの重量比で存在する、請求項 16 の組成物。

【請求項 18】

前記の置換されたセルロースポリマーが実質的に水溶性である、請求項 2 の組成物。

【請求項 19】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約 15 % から約 35 % までのメトキシル置換、および約 3 % から約 15 % までのヒドロキシプロピル置換を有する、請求項 14 の組成物。

【請求項 20】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約 19 % から約 24 % までのメトキシル置換、および約 7 % から約 12 % までのヒドロキシプロピル置換を有する、請求項 19 の組成物。

20

【請求項 21】

水溶性カプセル中に含まれる、請求項 3 の組成物。

【請求項 22】

置換されたセルロースポリマーがカプセル壁に存在する、請求項 21 の組成物。

【請求項 23】

置換されたセルロースポリマーがカプセル壁の重量の約 5 % から 100 % までを構成する、請求項 22 の組成物。

【請求項 24】

置換されたセルロースポリマーがカプセル壁の重量の約 5 % から 100 % までを構成する、請求項 23 の組成物。

30

【請求項 25】

さらにジグリセリドを含む請求項 2 の組成物。

【請求項 26】

ジグリセリドが、0 ~ 3 の二重結合があり、8 ~ 22 の炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含む、請求項 25 の組成物。

【請求項 27】

ジグリセリドが、1 ~ 2 の二重結合があり、16 ~ 18 の炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含む、請求項 26 の組成物。

【請求項 28】

ジグリセリドがジオレイン、ジリノール酸、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 25 の組成物。

40

【請求項 29】

さらにモノグリセリドを含む請求項 25 の組成物。

【請求項 30】

モノグリセリドが、0 ~ 3 の二重結合を持ち、8 ~ 22 の炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含む、請求項 29 の組成物。

【請求項 31】

モノグリセリドが、1 ~ 2 の二重結合があり、16 ~ 18 の炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含む、請求項 29 の組成物。

50

## 【請求項 3 2】

モノグリセリドが、モノオレイン、モノリノール酸、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 2 9 の組成物。

## 【請求項 3 3】

ジグリセリド対モノグリセリドの重量比（ジグリセリド：モノグリセリド）が約 9：1～約 6：4 である、請求項 2 9 の組成物。

## 【請求項 3 4】

パクリタキセルが約 1 0 0 m g / g m までの量において存在する、請求項 2 の組成物。

## 【請求項 3 5】

パクリタキセルが約 1 0 ～約 8 0 m g / g m までの量において存在する、請求項 3 4 の組成物。 10

## 【請求項 3 6】

パクリタキセルが約 3 0 ～約 7 0 m g / g m までの量において存在する、請求項 3 5 の組成物。

## 【請求項 3 7】

パクリタキセルが約 4 0 ～約 6 5 m g / g m までの量において存在する、請求項 3 6 の組成物。

## 【請求項 3 8】

前記界面活性剤が約 1 0 0 ～約 7 0 0 m g / g m までの量において存在する、請求項 1 の組成物。 20

## 【請求項 3 9】

前記溶媒が約 1 0 0 ～約 7 0 0 m g / g m までの量において存在する、請求項 2 の組成物。

## 【請求項 4 0】

さらに P - 糖蛋白質阻害剤を含む、請求項 3 の組成物。

## 【請求項 4 1】

P - 糖蛋白質阻害剤がアルギネート、キサンタン、ゲランゴム、CRK - 1 6 0 5、シクロスポリン A、ペラバミル、タモキシフェン、キニジン、バルスポダー、SDZPSC 8 3 3、GF 1 2 0 9 1 8 (GG 9 1 8, GW 0 9 1 8)、ケトコマゾール、プソラレンス、スクロスター - 1 5、R 1 0 1 9 3 3、OC 1 4 4 - 0 9 3、エリスロマイシン、アジスロマイシン、RS - 3 3 2 9 5 - 1 9 8、MS - 2 0 9、XR 9 5 7 6、およびフェノチアジンからなる群から選択される、請求項 4 0 の組成物。 30

## 【請求項 4 2】

前記 P - 糖蛋白質阻害剤がシクロスポリン A である、請求項 4 1 の組成物。

## 【請求項 4 3】

組成物中の前記シクロスポリン A が約 0 . 1 ～約 2 0 m g / k g 患者体重までの量である、請求項 4 2 の組成物。

## 【請求項 4 4】

界面活性剤がポリオキシル 4 0 硬化ヒマシ油、ポリオキシル 3 5 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、ビタミン E - TP GS 1 0 0 0、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、Soluto HS - 1 5、Tago t TO、Peg l i c o l 6 - オレート、ポリオキシエチレンステレート、および飽和されたポリグリコール化グリセリドからなる群から選択され；そして置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、マルトデキストリン、およびポビドンからなる群から選択される、請求項 1 の組成物。 40

## 【請求項 4 5】

界面活性剤がポリオキシル 4 0 硬化ヒマシ油およびポリオキシル 3 5 硬化ヒマシ油からなる群から選択され；溶媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択され；そして置換されたセルロースポリマー 50

がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびメチルセルロースからなる群から選択される、請求項44の組成物。

【請求項46】

界面活性剤がポリオキシル35硬化ヒマシ油であり；溶媒がポリエチレングリコールとエタノールの混合物であり；そして置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項45の組成物。

【請求項47】

さらにジグリセリドを含む、請求項45の組成物。

【請求項48】

ジグリセリドがグリセリルジオレートである、請求項47の組成物。

【請求項49】

癌に罹り、そして治療を必要とする患者に以下のものを含む組成物を投与することを含む、前記患者を治療するための方法：

- a) パクリタキセルの化学療法的に効果的な量、
- b) 薬剂的に受容できる界面活性剤、
- c) 薬剂的に受容できる溶媒、および
- d) 置換されたセルロースポリマー。

【請求項50】

組成物中の前記パクリタキセルの量が約10～約80mg/gまでである、請求項49の方法。

【請求項51】

組成物中の前記パクリタキセルの量が約30～約70mg/gまでである、請求項50の方法。

【請求項52】

組成物中の前記パクリタキセルの量が約40～約65mg/gまでである、請求項51の方法。

【請求項53】

前記組成物がさらにジグリセリドを含む、請求項49の方法。

【請求項54】

前記組成物がさらにモノグリセリドを含む、請求項53の方法。

【請求項55】

組成物中のジグリセリド対モノグリセリドの重量比が約9：1～約6：4までである、請求項54の方法。

【請求項56】

組成物が経口投与される、請求項53の方法。

【請求項57】

組成物がさらにP-糖蛋白質阻害剤を含む、請求項56の方法。

【請求項58】

前記P-糖蛋白質阻害剤がシクロスポリンA、ベラパミル、タモキシフェン、キニジン、フェノチアジンおよびそれらの混合物または関連するP-糖蛋白質阻害剤からなる群から選択される、請求項58の方法。

【請求項59】

組成物中の前記P-糖蛋白質阻害剤が約0.1～約20mg/kg患者体重までの量である、請求項57の方法。

【請求項60】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約1～約100,000cpsまでの粘性範囲を有する、請求項14の組成物。

【請求項61】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約1～約4,000cpsまでの粘性範囲を有す

10

20

30

40

50

る、請求項60の組成物。

【請求項62】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが2208または2910型である、請求項14の組成物。

【請求項63】

置換されたセルロースポリマーが充填用液体組成物である、請求項21の組成物。

【請求項64】

水で希釈すると過飽和状態を生じる、請求項1の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は一般に経口投与のための化学療法剤の製剤、そしてより具体的にはパクリタキセルおよびその類似体の製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

パクリタキセルは各種癌の治療のために認可された臨床的に有効な化学療法剤である。しかし、パクリタキセルは塩形成のための適切な化学官能基を欠如することから非常に水溶性が低く( $\sim 10 \mu\text{g/ml}$ )、それをpH調節により高めることができないため、パクリタキセルの製剤は難しいことが証明されている。結果として、当技術分野で公知の製剤の大部分は、静脈内投与(IV)のための共溶媒、界面活性剤および添加剤(たとえば、シクロデキストリン)の使用に基づいてきた。さらに、パクリタキセルの経口生物学的利用能も非常に低いことが報告されているため、パクリタキセルの経口製剤は市販されていない。

20

【0003】

市販の静脈内投与(IV)用のパクリタキセル製剤の一つは、Bristol-Myers/Squibbによりタキソール(Taxol)(登録商標)の商品名で市販されている。タキソール(登録商標)はパクリタキセル $6 \text{ mg/ml}$ 、界面活性剤(Cremophor EL、ポリエトキシ化ヒマシ油) $527 \text{ mg/ml}$ 、および無水エタノール $49.7\% (v/v)$ を含む。この製剤は $5\%$ ブドウ糖または $0.9\% \text{ NaCl}$ 溶液による $5 \sim 20$ 倍の希釈を必要とし、その後静脈内注入により患者に送達される。タキソール製剤中の低い薬物含量のため、必要とされる治療量(約 $135 \sim 170 \text{ mg/m}^2$ )を提供するために患者に大容量の製剤が投与される。パクリタキセルの必要量を送達するために必要なタキソール製剤中のCremophor ELの量はかなり高く( $88 \text{ mg Cremophor EL/mg}$ パクリタキセル)、そしてこの添加剤がパクリタキセルが含まれなくても動物およびヒトに致命的なアナフィラキシー様反応を引き起こしてきたことは留意に値する。さらに、パクリタキセルのCremophor/エタノール製剤は注入液で希釈すると沈殿し、そして長時間保存した場合、いくつかの組成物では繊維性の沈殿物が形成されることも認められている。高濃度のCremophorを含むパクリタキセル組成物の不都合な点に関するさらなる情報はAgharkar et al.の米国特許第5,504,102号に見出すことができる。

30

40

【0004】

パクリタキセル/cremophor製剤の重篤な副作用を緩和するために、患者はしばしば前投薬および/または24時間までのパクリタキセルの持続的な注入期間が必要になる。しかし、これらの処置は著しく不便である。たとえば、長い注入期間は患者に不便であり、そして $6 \sim 24$ 時間の注入期間全体にわたり患者をモニターする必要性、および病院または治療外来に患者が長時間滞在するため、費用がかかる。同様に、前投薬は患者の不快感を増し、費用および治療期間を増大させる。さらに、そのような処置は通常副作用を完全に除去しないであろう。

【0005】

Canetta et al.の米国特許第5,641,803号は6時間以内の注入に

50

より約  $135 \text{ mg} / \text{m}^2$  のパクリタキセルを投与する方法を開示する。この方法は、致命的なアナフィラキシー様反応を予防するのに十分なステロイド、抗ヒスタミン剤、および  $\text{H}_2$  - 受容体拮抗薬で患者を前処置することを必要とする。

【0006】

米国特許第6,136,846号および6,319,943号は、パクリタキセル、溶媒、および薬剤的に受容できる、ミセルを形成する水混和性の可溶化剤を含むパクリタキセルの経口製剤を開示し、可溶化剤は一般式： $\text{R}_1\text{COOR}_2$ 、 $\text{R}_1\text{CONR}$ 、および $\text{R}_1\text{COR}_2$ を有する可溶化剤からなる群から選択され、ここで $\text{R}_1$ は疎水性 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{50}$ アルカン、アルケンまたはアルキンであり、そして $\text{R}_2$ は親水性部分であり、ここで可溶化剤は $\text{pK}_a$ が約6未満にならないように選択される。米国特許第6,136,846号および第6,319,943号に開示された組成物中のパクリタキセルの濃度は $5 \sim 20 \text{ mg} / \text{g}$ である。

10

【0007】

Rahman et al.の米国特許第5,648,090号は、効果の高い癌治療法を行うために使用し、そして好都合には温熱療法と共に使用することができるリポソームに包まれたパクリタキセルまたはその抗腫瘍性誘導体を開示する。リポソームはパクリタキセルおよびその誘導体の安定性および溶解性を増大させる。

【0008】

Rahman et al.の米国特許第5,424,073号は、リポソーム形成材料、カルジオリピン、パクリタキセルおよび薬剤的に受容できるキャリアを含む、リポソームに包まれたパクリタキセルまたはその抗腫瘍性誘導体を開示する。リポソーム形成材料はホスファチジルコリン、コレステロールなどであり、それによって形成されたリポソームは正、負または中性の荷電を持つことができる。リポソームはパクリタキセルおよびその誘導体の安定性および溶解性を増大させる。

20

【0009】

Reszka et al.の米国特許第6,090,955号は高い安定性およびそれによる高い治療効果を有する、高濃度パクリタキセルからなるリポソームに包まれたパクリタキセル組成物を開示する。本発明は、各種腫瘍型の治療におけるパクリタキセルカプセル化の具体的な形状の開発および、場合により他の物質と組み合わせたこれらの使用に関する。リポソームは脂質、両親媒性物質、ポリマーおよびキャリア液からなる。リポソームに被包されたパクリタキセルは、高圧均質化またはエーロゾル化により製造されることが特徴である。

30

【0010】

Straubinger et al.の米国特許第5,414,869号は、少なくとも1タキサン、ならびに1以上の負に荷電したリン脂質および1以上の双性イオン（すなわち中性）リン脂質の混合物からなる、癌患者の治療における使用のための医薬組成物を開示する。この混合物はリポソームであると考えられるものの中にタキサンを捕捉する。混合物は1:9 ~ 7:3までの比で負荷電リン脂質および双性イオンリン脂質を含む。パクリタキセルは1.5 ~ 8.0モルパーセントタキサン中に存在する。組成物は実質的にタキサン結晶を含まない、0.025 ~ 10ミクロンまでの大きさを有する粒子の形状である。負荷電リン脂質の一つはジホスファチジルコリン、すなわちカルジオリピンである。

40

【0011】

Boni et al.の米国特許第5,683,715号はリポソームタキサン製剤を開示し、ここでリポソーム脂質はホスファチジルコリンであり；これらの製剤は癌に罹った動物を治療するために有用である。

【0012】

Bisseryの米国特許第5,728,687号は、腫瘍性疾患の処置のための少なくとも1つの他の治療的に有用な物質と組み合わせたパクリタキセルまたはタキソテールもしくはそれらの類似体を含む、治療的相乗作用を有する医薬組成物を開示する。他の治療

50



用物質はアルキル化剤、エピドフィロプトキシン、代謝拮抗物質またはピンカアルカロイドからなる群から選択される。

【0013】

Desai et al. の米国特許第 6,096,331 号は、タキサンの *in vivo* 送達に有用な組成物および方法を開示および主張し、ここでタキサンはヒト血清アルブミンのような高分子生体適合性材料と共に製剤される。組成物は、実質的に cremophor を含まず、それによって各種腫瘍を治療することができる。

【0014】

Bisserly の米国特許第 5,908,835 号は、アントラサイクリン系抗生物質と組み合わせたパクリタキセル、タキソテールまたはそれらの誘導体を含む抗腫瘍組成物を開示し、組成物は個々の成分から予想される相加作用より強い相乗的な薬理学的活性を有する。

10

【0015】

Grinstaff の米国特許第 5,665,382 号および 4,498,421 号は断面の大きさが 10 $\mu$  未満のポリマーシェルの中に活性物質が被包された医薬組成物を開示し、主張する。シェルは、蛋白質、脂質、多糖およびポリ核酸のような生体適合性材料からなり、それらのすべてはシェルの形成するために架橋されたスルフヒドリル基を有する。薬剤は抗癌剤を除く、多数の開示された商標未登録の群のいずれか一つである。

【0016】

Desai et al. の米国特許第 5,916,596 号および 5,439,686 号は、蛋白質に被包されたパクリタキセルを含む、ポリマーに被包された薬剤のエマルジョンを含む医薬組成物を開示する。ポリマーは、ジスルフィド結合により架橋された蛋白質、多糖、ポリペプチドまたはポリ核酸である。エマルジョンは多様な有機溶媒のいずれか一つである。

20

【0017】

したがって、製造が容易であり、高濃度のパクリタキセルを含むが界面活性剤濃度が低く、副作用が少なく、安定性が改善され、そして高い経口生物学的利用能を有する、パクリタキセルの経口組成物に対する明白な必要性が存在する。

【発明の開示】

【0018】

30

発明の概要

本発明の目的は、高い経口生物学的利用能を有するパクリタキセルおよびその類似体を含む医薬組成物を提供することである。

【0019】

本発明の別の目的は、薬物の過飽和溶液状態を *in vivo* で生み出す、パクリタキセルおよびその類似体を含む医薬組成物を提供することであり、それによりパクリタキセルの経口生物学的利用能はさらに改善される。

【0020】

本発明の別の目的は、都合のよい投与のための高濃度のパクリタキセルを含む医薬組成物を提供することである。

40

本発明の別の目的は、自己乳化製剤として適切な物理的および化学的安定性を示す医薬組成物を提供することである。

【0021】

本発明のさらに別の目的は、製剤を投与される患者の副作用をより少なくすることになる、パクリタキセルを含む医薬組成物を提供することである。

本発明のさらに別の目的は、ポリエトキシ化ヒマシ油の含有が少ないパクリタキセルの製剤を提供することである。

【0022】

本発明のこれらおよび他の目的は、本発明において達成されている。したがって、本発明は以下のものを含む自己乳化液体組成物の形状でパクリタキセルの医薬組成物を提供する

50

:

- a) バクリタキセルまたはその類似体
- b) 薬剂的に受容できる溶媒、
- c) 薬剂的に受容できる界面活性剤、および
- d) 置換されたセルロースポリマー。

## 【0023】

組成物は、水または胃腸液のような水性媒質に曝されると、自己乳化し、過飽和エマルジョンまたは過飽和マイクロエマルジョンを生じることができる。エマルジョンまたはマイクロエマルジョンはバクリタキセルの速やかで効率的な吸収を可能にし、バクリタキセルの生物学的利用能を促進する。本発明の組成物は、主に経口投与用である。具体的な態様において、組成物はさらにジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含む。組成物中のバクリタキセルの量は、約100mg/gまで含むことができる。組成物中のバクリタキセル高負荷により、患者に投与する組成物の容量を軽減することができる。本発明の好ましい溶媒はポリエチレングリコール(PEG系統)、プロピレングリコール、エタノール、またはそれらの混合物を含む。好ましい界面活性剤はポリオキシシル40硬化ヒマシ油(Cremophor RH40(登録商標))、ポリオキシシル35ヒマシ油(Cremophor EL(登録商標))、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル(ポリソルベート)、ポロキサマー(Pluronic), およびビタミンE-TPGS 1000を含み、より好ましい界面活性剤はCremophor EL(登録商標)である。本発明の組成物中のバクリタキセル対Cremophorのような界面活性剤の比は、一般に1:20より少なく、それは組成物中、界面活性剤の20分の1より少ないバクリタキセルが必要であることを意味する。タキソール(登録商標)製剤中の量と比較した、組成物中の減少した界面活性剤の量は、Cremophorにより引き起こされる副作用を有意に、そして望ましいことに軽減するであろう。

## 発明の詳細な説明

本発明に従った新規医薬組成物は以下のものを含む：

- a) バクリタキセルまたはその類似体
- b) 薬剂的に受容できる溶媒、
- c) 薬剂的に受容できる界面活性剤、および
- d) 置換されたセルロースポリマー。

## 【0024】

本発明の組成物は、自己乳化液体製剤である。本明細書で使用する“自己乳化液体製剤”という用語は、水、注入液、人工胃腸液、または実際の胃腸液のような十分な水性媒質と混合するとエマルジョンまたはマイクロエマルジョンを生じることができる濃縮液体組成物を表す。本明細書で使用する“人工胃腸液”は、約0.15M塩化ナトリウムを含み、約pH2の約0.01M塩酸水溶液を表す。本発明の組成物により生じたエマルジョンまたはマイクロエマルジョン小滴の大きさは、一般に500nm以下、そして好ましくは150nm以下である。

## 【0025】

本発明のバクリタキセル組成物は、一般に100mg/gmまで、好ましくは約10~80mg/gmまで、より好ましくは約30~70mg/gmまでの、そしてさらにより好ましくは約40~65mg/gmまでの量のバクリタキセルを含むことができる。

## 【0026】

本発明に適切な薬剂的に受容できる溶媒は、ポリエチレングリコール(PEG300、400、600などのPEG系統)、プロピレングリコール、エタノール、グリセロール、トリアセチン、グリコフロール、プロピレンカーボネート、ジメチルアセタミド、ジメチルイソソルビド、N-メチルピロリジノン、またはそれらの混合物を含む。本発明の好ましい溶媒は、ポリエチレングリコール(PEG系統)、プロピレングリコール、エタノール、またはそれらの混合物を含む。組成物中に存在する溶媒の総量は、一般に約100~約700mg/gまで、そして好ましくは約250~約400mg/gまでである。

## 【0027】

本発明に適切な薬剂的に受容できる界面活性剤は、ポリオキシル40硬化ヒマシ油（商品名Cremophor RH40（登録商標）として市販）、ポリオキシル35ヒマシ油（商品名Cremophor EL（登録商標）として市販）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート）、ポロキサマー（Pluronic）、ビタミンE-TPGS1000（VE-TPGS1000）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、Solutoi HS-15、Tagat TO、Peglicol 6-オレエート、ポリオキシエチレンステレート、または飽和ポリグリコール化グリセリドを含む非イオン性界面活性剤であり、それらのすべては市販されている。好ましい界面活性剤は、ポリオキシル40硬化ヒマシ油（Cremophor RH40（登録商標））、ポリオキシル35硬化ヒマシ油（商品名Cremophor EL（登録商標））、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート）、ポロキサマー（Pluronic）、およびビタミンE-TPGS1000を含む。組成物中に存在する界面活性剤の総量は、一般に約100～約700mg/gまで、そして好ましくは約300～約500mg/gまでである。

10

## 【0028】

本発明の組成物中の、ポリエトキシ化ヒマシ油のような界面活性剤に対するバクリタキセルの重量比は、重量で好ましくは1:3～1:20の間、そしてより好ましくは1:5～1:10の間である。本発明の組成物中のバクリタキセルの量に比較したポリエトキシ化ヒマシ油の量は、タキソール（登録商標）製剤中のものよりかなり低い。

20

## 【0029】

本明細書で使用する“置換されたセルロースポリマー”という用語は、少なくともメトキシシルおよび/またはヒドロキシプロピル基により置換された、置換されたヒドロキシシル基の部分を含むセルロースポリマーを表す。本発明者らは、人工胃腸液（SGF）のような水性媒質に組成物が曝された場合、そのようなセルロースポリマーが実質的にバクリタキセルまたはその類似体の沈殿および/または結晶化を阻害できることを見出している。置換されたセルロースポリマーは上記のように機能し、そして本明細書ではときどき“結晶化阻害剤”として表す。したがって、本発明の組成物は少なくとも1つの置換されたセルロースポリマーを含む。好ましくは、置換されたセルロースポリマーは実質的に水溶性である。本発明に適切な好ましい置換されたセルロースポリマーの例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、マルトデキストリン、およびポビドンが挙げられる。より好ましくは、置換されたセルロースポリマーは、HPMC、HPC、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、およびポビドンである。さらにより好ましくは、置換されたセルロースポリマーはHPMCである。

30

## 【0030】

本質的に比較的親水性である適切なHPMCsは、例えば、Methocel（登録商標）（Dow Chemical Co.）およびMetolose（登録商標）（Shin-Etsu Chemical Co.）という商品名で入手可能である。

## 【0031】

本発明で有用なHPMCは水中で濃度が約2%（w/w）である場合、好ましくは約1～約100,000cpsの粘度を有する。低粘度のHPMCポリマーが好ましい。水中2%の濃度で3～500cpsまでの粘度を示すHPMCポリマーがもっとも好ましい。

40

## 【0032】

HPMCポリマーは、セルロース骨格上の利用可能なヒドロキシシル基の、メトキシシル基およびヒドロキシプロピル基による置換の程度が異なる。ヒドロキシプロピル置換が増加するにつれて、得られたHPMCは本質的により親水性になる。HPMCポリマーは約15%～約35%まで、より好ましくは約19%～約30%まで、そしてもっとも好ましくは約19%～約24%までのメトキシシル置換を有し、そして約3%～約15%まで、より好ましくは約4%～約12%まで、そしてもっとも好ましくは約7%～約12%までのヒド

50

ロキシプロピル置換を有する。

【0033】

もっとも好ましいHPMCの例としては、水中でポリマー濃度が2%の場合、約1~100,000cpsまでの標準粘度を有するHPMC2208および2910型が挙げられる。とりわけ好ましいHPMC型は、HPMC濃度が水中で2%(w/w)の場合、約28%~30%までのメトキシル置換および約7%~約12%までのヒドロキシプロピル置換を示し、そして水中で約2~4000cpsまでのわずかな粘度を有する2910である。

【0034】

セルロースポリマーは本発明の液体製剤中に懸濁もしくは溶解していてもよく、あるいは置換されたセルロースポリマーはカプセル壁の成分として存在してもよく、ここで本発明の液体製剤はカプセル化されている。一態様では、実質的にHPMCまたは他の置換されたセルロースポリマーは液体中に存在しないが、カプセル壁がHPMCを含む。カプセル壁は好ましくはおもにHPMCからなる。

10

【0035】

置換されたセルロースポリマーは、水性媒質で組成物を希釈するとき、実質的に薬物の沈殿および/または結晶化を遅らせるか、または阻害するのに十分な量で存在する。本明細書において“実質的に薬物の沈殿および/または結晶化を阻害する”のに十分な量とは、溶液から薬物の沈殿を妨げる、遅らせる(slow)、阻害するまたは遅らせる(delay)ために、および/または溶解した薬物から結晶薬物粒子の形成を妨げる、または阻害する、または遅らせる(retard)、または遅らせる(delay)ために十分な量を意味する。置換されたセルロースポリマー型の具体的な必要量は、使用する具体的なポリマー型および組成物中のバクリタキセル濃度のような因子に依存する。実際の目的のためには、薬物の結晶化および/または沈殿を阻害するために必要な置換されたセルロースポリマーの量は、以下に記載のテスト1に従って決定し、それらはまた具体的なポリマー型またはポリマーの混合物が本発明の具体的な組成物中の結晶化阻害剤として有用であるかどうかを決定するために使用することができる。

20

テスト1:

A. ポリマー成分を有するカプセル化されない、またはカプセル化された形状の試験組成物を人工胃腸液(SGF)中に加え、SGF100mlにつき約1g~約2gまでの組成物の固定比を有する混合物を形成する。

30

【0036】

B. 混合物を約37℃の定温に維持し、11型パドル(USP24)を使用して4時間、75rpmで撹拌する。

C. 少なくとも撹拌15分後であるが、撹拌約4時間より以前の1以上の時点で、混合物のアリコートを採取し、たとえば0.8μm Versapor(登録商標)膜を持つ非滅菌Acrodisc(登録商標)シリンジフィルターを通して吸引濾過する。

【0037】

D. 濾液は容器に集める。

E. 濾液中の薬物濃度は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用して測定する。

40

【0038】

F. テストは、ポリマー成分を欠く以外は試験製剤に実質的に類似した比較製剤により同じように繰り返す。試験組成物中のポリマー成分が溶媒液中の成分として存在する場合、比較製剤中ではポリエチレングリコールに交換する。試験製剤中のポリマー成分がカプセル壁の成分として存在する場合、比較製剤中ではゼラチンに交換する。

【0039】

G. 試験製剤由来の濾液中の薬物濃度がポリマーを含まない比較製剤由来の濾液中の濃度より高い場合、試験製剤中に存在するポリマー成分は人工胃腸液中の薬物の沈殿および/または結晶化を実質的に阻害すると見なされる。

【0040】

50

H P M C のような結晶化阻害剤は、製剤中に存在する場合、一般に総量の約 1 % ~ 約 2 0 % まで、好ましくは約 1 % ~ 約 1 5 % まで、そしてもっとも好ましくは約 1 % ~ 約 1 0 % まで存在する。一般に、組成物中の薬物濃度が上昇すると、結晶化阻害作用を提供するためにより多くのセルロースポリマーが必要とされることになる。一般に、セルロースポリマーと薬物は約 5 0 : 1 ~ 約 0 . 1 : 1 まで、好ましくは約 1 0 : 1 ~ 約 0 . 1 : 1 まで、そしてより好ましくは約 5 : 1 ~ 約 0 . 5 : 1 までの重量比で存在する。

#### 【 0 0 4 1 】

本明細書に提供するような結晶化阻害剤としての H P M C の使用は、好都合に、そして実質的にバクリタキセルの生物学的利用能を改善し、そして大量に経口投与すると望ましくない副作用を引き起こすことが公知の界面活性剤の量を減らすことを可能にする。

10

#### 【 0 0 4 2 】

本発明の代表的な組成物は以下のものを含む：

- a ) 1 0 0 m g / g までの量のバクリタキセルまたはその類似体；
- b ) 約 1 0 0 ~ 約 7 0 0 m g / g までの量の薬剂的に受容できる溶媒；
- c ) 約 1 0 0 ~ 約 7 0 0 m g / g までの量の薬剂的に受容できる界面活性剤；および
- d ) 約 1 0 ~ 約 3 0 0 m g / g までの量の置換されたセルロースポリマー。

#### 【 0 0 4 3 】

好ましい態様において、本発明の組成物は以下のものを含む：

- a ) 1 0 0 m g / g までの量のバクリタキセルまたはその類似体；
- b ) ポリエチレングリコール ( P E G 系統 )、プロピレングリコール、エタノール、またはそれらの混合物からなる群から選択される、薬剂的に受容できる溶媒；
- c ) ポリオキシリル 4 0 硬化ヒマシ油、ポリオキシリル 3 5 硬化ヒマシ油 ( 、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、およびビタミン E - T P G S 1 0 0 0 からなる群から選択される、薬剂的に受容できる界面活性剤；および
- d ) H P M C、H P C、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびポビドンからなる群から選択される、置換されたセルロースポリマー。

20

#### 【 0 0 4 4 】

本発明に記載の医薬組成物は、さらにジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含んでもよい。本発明に適切なジグリセリドおよびモノグリセリドは、0 ~ 3 の 2 重結合があり、8 ~ 2 2 炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含むものである。ジグリセリドおよびモノグリセリドのための適切な脂肪酸の例としては、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレエート、リノール酸、リノレン酸、およびドコサヘキサエン酸が挙げられる。本発明に適切なジグリセリドおよびモノグリセリドに含まれる脂肪酸は、オレエートおよびリノール酸のように、1 ~ 2 の 2 重結合があり、1 6 ~ 1 8 炭素の炭素鎖を有することが好ましい。好ましいジグリセリドはジオレイン、ジリノール酸、またはジオレインおよびジリノール酸の混合物である。もっとも好ましいジグリセリドはジオレインである。好ましいモノグリセリドはモノオレイン、モノリノール酸、またはモノオレインおよびモノリノール酸の混合物である。もっとも好ましいモノグリセリドはモノオレインである。

30

#### 【 0 0 4 5 】

本発明のすべてのグリセリドは公知であり、慣用の方法により製造できる。ジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物は適切な相対比で個々のジグリセリドおよびモノグリセリドを混合することにより、もしくはトリグリセリドの加水分解により、またはトリグリセリド、もしくはジグリセリドとグリセロールとのエステル交換反応により製造することができる。

40

#### 【 0 0 4 6 】

使用する場合、モノグリセリドが存在しない場合の組成物中のジグリセリド、または組成物中のジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物は、組成物の総重量に対する重量比で、一般に約 1 0 % ~ 約 9 0 % まで、好ましくは約 4 0 % ~ 約 7 0 % まで、そしてより好ましくは約 5 0 % ~ 約 6 0 % までである。ジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を組

50

成物中で使用する場合、ジグリセリド対モノグリセリドの重量比（ジグリセリド：モノグリセリド）は好ましくは約 9：1～約 6：4 までである。

【0047】

経口投与に使用のための本発明の組成物はさらに P - 糖蛋白質阻害剤を含んでいてもよい。P - 糖蛋白質阻害剤を使用すると、バクリタキセルはよりたやすく小腸の粘膜を通過し、したがって全身循環によりたやすく吸収される。

【0048】

したがって好ましい態様において、本発明の組成物は以下のものを含む：

- a) バクリタキセルまたはその類似体；
- b) 薬剂的に受容できる界面活性剤；
- c) 薬剂的に受容できる溶媒；
- d) 置換されたセルロースポリマー；および
- e) P - 糖蛋白質阻害剤。

10

【0049】

別の好ましい態様において、上記の P - 糖蛋白質阻害剤を含む組成物はさらにジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含んでいてもよい。

本発明の組成物中で有用な P - 糖蛋白質阻害剤は、米国特許第 5,968,972 号および 6,028,054 号に記載されるものである。P - 糖蛋白質阻害剤として使用できる化合物および P - 糖蛋白質を十分に阻害するために必要とされるそのような化合物の量は米国特許第 6,028,054 号に記載の方法および手順により確認することができる。米国特許第 5,968,972 号および 6,028,054 号の開示全体は参照として本明細書に援用する。本発明の組成物中で有用な好ましい P - 糖蛋白質阻害剤の例としては、アルギネート、キサンタン、ゲランゴム、CPK - 1605、シクロスポリン A、ペラパミル、タモキシフェン、キニジン、バルスポダール (valsopodar)、SDZPSC833、GF120918 (GG918, GW0918)、ケトコマゾール、プソラレンス (Psoralens)、スクロスター - 15、R101933、OC144-093、エリスロマイシン、アジスロマイシン、RS-33295-198、MS-209、XR9576、フェノチアジンが挙げられる。P - 糖蛋白質阻害剤は本発明のバクリタキセル組成物中に約 0.1～約 20 mg/kg 体重までの量で組み込まれる。組成物に必要とされる P - 糖蛋白質阻害剤の具体的な量は、使用する具体的な P - 糖蛋白質阻害剤および治療される患者の体重のような因子に依存する。

20

30

【0050】

本発明の組成物は、たとえば、溶媒にバクリタキセルを溶解し、その後界面活性剤、置換されたセルロースポリマー、および場合によりジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を添加することにより、慣用の方法で製造することができる。得られた溶液は、公知の製造技術により、たとえば軟弾性ゼラチンカプセル剤、または硬ゼラチンカプセル剤のような所望する剤形に製剤することができる。別の態様では、セルロースポリマーは充填溶液中に懸濁されず、そのかわり HPMC カプセルのようにセルロースポリマーはカプセルシェル中に含まれる。

【0051】

本発明の組成物は当技術分野で公知の多数の代わりとなる送達系の一つで製造することができる。たとえば、組成物を軟もしくは硬ゼラチンカプセル、または他の経口用剤形に充填してもよい。任意の適切なカプセル化材料、たとえばゼラチンまたは HPMC を使用することができる。上記のように、HPMC は胃腸液に組成物を暴露する場合、沈殿および/または結晶化阻害剤として作用可能なため、カプセル壁に使用するための都合のよい材料である。ポリマーが (a) 分散されるか、または任意の他のカプセル壁成分 (複数の成分) と一緒に混合される、(b) ただ一つのカプセル壁成分である、または (c) カプセル壁の外側または内側のコーティング剤として存在する場合、HPMC のような置換されたセルロースポリマー成分は本明細書に記載のように“カプセル壁に存在”するか、または“カプセル壁成分”である。

40

50

## 【0052】

現在好ましい態様では、上記の置換されたセルロースポリマー、好ましくはHPMCは、壁重量の約5%～100%まで、そして好ましくは約15%～もっとも好ましくは100%までの総量においてカプセル壁に存在する。1以上のそのようなセルロースポリマーに加え、適切なカプセル壁はゼラチン、デンプン、カラゲナン、アルギン酸ナトリウム、可塑剤、塩化カリウム、着色剤などのような当技術分野で有用な任意の付加的な部分を含んでいてもよい。

## 【0053】

結晶化阻害剤セルロースポリマーがカプセル壁としてか、またはカプセル壁の成分として存在する場合、その中に含まれる溶液または溶液/懸濁液はさらに、しかし任意に、同じポリマーのそれ以上の量または異なる置換されたセルロースポリマーを含んでいてもよい。

10

## 【0054】

濃縮された溶液または溶液/懸濁液は平板法、真空法、または回転ダイ(die)法を含む当技術分野で公知のいずれかの方法によりカプセル化することができる。たとえば、Ansel et al., (1995)の Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp. 176-182を参照されたい。回転ダイ法によって、頭上のタンクから流れるゼラチンのような液体カプセル化材料は回転ダイ装置により2つの連続したリボンに形成され、1対の回転ダイにより接合される。同時に、計量された充填材料は同時にリボン間に注入され、ダイはリボン内にポケットを形成する。これらの充填材料を含むカプセル化材料のポケットは次に圧力および熱により密封され、カプセルが装置から散布される。

20

## 【0055】

軟ゼラチンカプセルは中でも、円形、卵形、楕円形、および管形を含む、異なる形に製造することができる。さらに、2つの異なるリボン色を使用することにより、ツートンカラーのカプセルを作製することができる。

## 【0056】

HPMCを含むカプセルは当技術分野で公知であり、例えば非限定的な例として以下に記載の特許および公開公報に開示された方法によって製造し、密封し、および/または被覆してもよく、かかる特許および公開公報のそれぞれは個々に参照として本明細書に援用する。

30

## 【0057】

Bodenmann et al., の米国特許第4,250,997号。

Yamamoto et al., の米国特許第5,264,223号。

Yamamoto et al., の米国特許第5,756,123号。

国際特許公開公報第WO96/05812号。

国際特許公開公報第WO97/35537号。

国際特許公開公報第WO00/18377号。

国際特許公開公報第WO00/27367号。

40

国際特許公開公報第WO00/28976号。

国際特許公開公報第WO01/03676号。

ヨーロツパ特許出願第0211079号。

ヨーロツパ特許出願第0919228号。

ヨーロツパ特許出願第1029539号。

## 【0058】

適切なHPMC含有カプセルの非限定的実例としては、BioProgress (XGel (登録商標))、Capsugel、およびShionogi Qualicaps (登録商標)が挙げられる。

## 【0059】

50

別の態様では、直接摂取可能な、投与に適した希釈物を提供するために希釈することを必要とする本発明の組成物が提供される。この態様では、治療的有效量の本発明の組成物は約1ml～約20mlまでの不活性な液体に添加される。好ましくは、本発明の組成物は約2ml～約15mlまでの、そしてより好ましくは約5ml～約10mlまでの不活性な液体に添加される。本明細書で使用する“不活性な液体”という用語は薬剤的に受容可能で、好ましくは風味のよい液体キャリアを表す。そのようなキャリアは一般に水性である。例としては、水、フルーツジュース、炭酸飲料などが挙げられる。

【0060】

#### 実施例

以下の実施例1は本発明の組成物を製造するために使用できる手順の例である。実施例2～4は本発明の新規組成物の具体的な態様をより具体的に詳述するために提供される。しかし、実施例1～4は説明のためだけに提供され、具体的な成分およびそれらの開示された量に関して、または組成物を製造するための具体的な手順段階に関して重要でない変更や改変を行ってもよいことが認められる。実際は、任意のそのような変化が最終組成物を具体的に变化および/または再製剤させなければ、そのような変化は以下の請求項で説明するように、本発明の意図および範囲から逸脱しないと考えられると理解すべきである。

【0061】

以下の実施例5および6は比較の目的だけに提供される。実施例5の組成物は、それが置換されたセルロースポリマー（HPMC）を全く含まないこと以外は、実施例2の組成物に実質的に類似する。実施例5の組成物と実施例2のそれを比較する比較溶解試験が行われ、その結果は図1にグラフで表される。

【0062】

実施例6の組成物は、それが置換されたセルロースポリマー（HPMC）を全く含まないこと以外は、実質的に実施例3の組成物に類似する。比較薬物動力学的研究が行われ、ここでは実施例6の組成物およびタキソールの薬物動力学が本発明の別の好ましい組成物である実施例3の組成物と比較され、そしてその結果は図2にグラフで示される。

【実施例1】

【0063】

#### 本発明の組成物を製造するための手順

薬物はバイアルに入れ、溶媒または溶媒の混合物（たとえば適切な比のPEG400およびエタノール）の適切な量をバイアルに添加する。次にバイアルに蓋をする。バイアルは約50～60℃の水浴に入れ、薬物材料のすべてが完全に溶解するまで穏やかに振とうする。バイアルを室温に戻した後、適切な量の界面活性剤（たとえばCremophor EL）を添加し、続いてモノ- およびジ- グリセリド脂肪酸を適宜添加する。その後バイアルに蓋をして、約50～60℃の水浴に入れる。バイアルを穏やかに振とうし、透明で均一な溶液を得る。この溶液はHPMCカプセルに充填し、経口投与まで室温で保存することができる。あるいは、置換されたセルロースポリマー（たとえばHPMC）を適切に振とう（agitation）（すなわち、攪拌（stirring）、振とう（shaking））しながら、溶液に添加してもよい。次に得られた組成物は軟ゼラチンカプセルまたは硬ゼラチンカプセルのいずれかに充填し、経口投与まで室温で保存することができる。

【実施例2】

【0064】

【表1】



成分	量 (mg / g)
パクリタキセル	57.2
無水エタノール	152.1
PEG-400	152.1
Cremophor EL	400
グルセリルジオレエート	190
HPMC-E5	47.6
合計	1000

10

## 【実施例3】

【0065】

## 【表2】

成分	量 (mg / g)
パクリタキセル	57
無水エタノール	151.5
PEG-400	151.5
Cremophor EL	400
グルセリルジオレエート	190
HPMC-E5	50
合計	1000

20

## 【実施例4】

【0066】

## 【表3】

成分	量 (mg / g)
パクリタキセル	60
無水エタノール	150
PEG-400	150
Cremophor EL	400
グルセリルジオレエート	160
HPMC-E5	50
シクロスポリンA	30
合計	1000

30

40

## 【実施例5】

【0067】

## 【表4】

50

成分	量 (mg/g)
パクリタキセル	65
無水エタノール	160
PEG-400	160
Cremophor EL	415
グルセリルジオレエート	200
合計	1000

10

## 【実施例6】

【0068】

## 【表5】

成分	量 (mg/g)
パクリタキセル	62.5
無水エタノール	156.25
PEG-400	156.25
Cremophor EL	417
グルセリルジオレエート	208
合計	1000

20

## 【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】人工胃腸液 (SGF、0.01N HCl、pH2) において、組成物溶解中 (溶解因子 = 50X) のHPMCを含む60mg/g パクリタキセル組成物およびHPMCを含まない上記組成物のパクリタキセル濃度を示すグラフであり、曲線1および2は4.76% HPMCを含む実施例2の組成物のパクリタキセル濃度を示し、曲線3および4はHPMCをまったく含まないこと以外は実質的に実施例2に類似した実施例5の組成物のパクリタキセル濃度を示す。製剤中にHPMCを添加すると、驚くべきことにSGH媒質中のパクリタキセル濃度をより高め、過飽和パクリタキセル溶液を生じる。

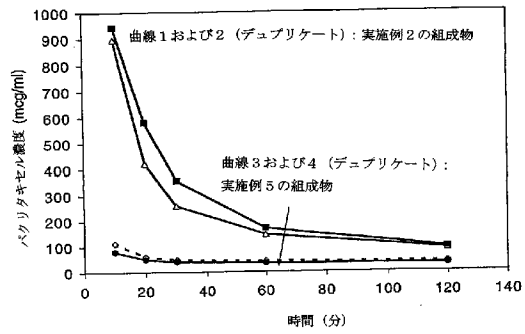
【図2】ラットの群から8時間にわたり採取した血漿試料中のパクリタキセル濃度を示すグラフである。1群(A)では、HPMCを含む実施例3の組成物が経口投与された。第2群(B)では、市販のタキソール(登録商標)製剤が経口投与された。第3群(C)では、主にHPMCをまったく含まないこと以外は、実質的に実施例3に類似したパクリタキセル組成物(実施例6)が経口投与された。各群のそれぞれのラットに投与されたパクリタキセルの総量は10mg/kgであった。図2では、HPMCを含む実施例3の組成物は、HPMCを含まない類似組成物(実施例6)の製剤の低いCmax(約13ng/ml)に比べ、約300ng/mlの高いCmaxで速やかな吸収を示す。実施例3の組成物ではCmaxの約20倍の増大が観察され、そしてこれはHPMCの存在に起因する。市販のタキソール(登録商標)は経口投与された場合、わずか約26ng/ml(図2のB群)のCmaxを示し、これは本発明の組成物で得られたものの約1/10である。

30

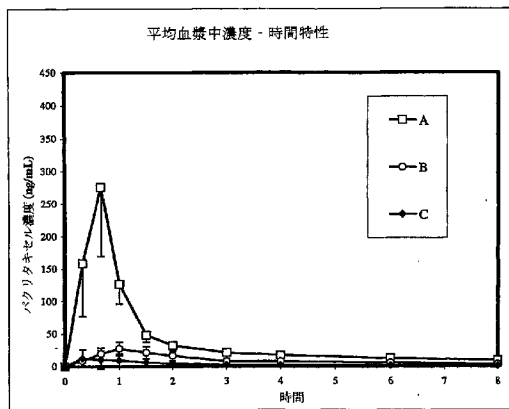
40

50

【 図 1 】



【 図 2 】



## 【 国 際 公 開 パ ン フ レ ッ ト 】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
22 August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/064132 A2(51) International Patent Classification: A61K 31/335,  
9/107, 9/48, 47/44, 47/38, A61P 35/00

(21) International Application Number: PCT/US02/00197

(22) International Filing Date: 14 January 2002 (14.01.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/262,555 18 January 2001 (18.01.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA &amp; UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): GAO, Ping [CN/US]; 7-91 Crown Pointe Circle, Portage, MI 49024 (US); MOROZOWICH, Walter [US/US]; 5330 Chickadee, Kalamazoo, MI 49002 (US).

(74) Agents: ZHANG, Austin, W.; Global Intellectual Property, Pharmac &amp; Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/064132 A2

(54) Title: CHEMOTHERAPEUTIC MICROEMULSION COMPOSITIONS OF PACLITAXEL WITH IMPROVED ORAL BIOAVAILABILITY

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions suitable for oral administration comprising paclitaxel, a solvent, a surfactant, a substituted cellulosic polymer, and optionally but preferably a P-glycoprotein inhibitor. The composition may further comprise a diglyceride or mixture of diglyceride and monoglyceride. The composition generates a supersaturated paclitaxel microemulsion upon contact with water resulting in improved oral bioavailability of paclitaxel.

WO 02/064132

PCT/US02/00497

CHEMOTHERAPEUTIC MICROEMULSION COMPOSITIONS OF PACLITAXEL  
WITH IMPROVED ORAL BIOAVAILABILITY

## FIELD OF THE INVENTION

5

The present invention relates generally to formulations of chemotherapeutic agents and more specifically to formulations of paclitaxel and analogs thereof for oral administration.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

10

Paclitaxel is a clinically effective chemotherapeutic agent approved for the treatment of various cancers. However, because paclitaxel has very low water solubility (~ 10 µg/ml) which, due to a lack in suitable chemical functionality for salt formation, cannot be increased by pH adjustment, formulation of paclitaxel has proven difficult. As a result, most of the formulation work known in the art has been based on the use of co-solvents, surfactants and excipients (i.e., cyclodextrin) for intravenous (IV) formulations. Further, the oral bioavailability of paclitaxel has also been reported to be very low and as a result there is no oral formulation of paclitaxel on the market.

20

One of the commercially available intra-venous (IV) paclitaxel formulations is marketed under the trade name of Taxol® by Bristol-Myers/Squibb. Taxol® contains 6 mg/ml of paclitaxel, 527 mg/ml of a surfactant, (Cremophor EL, a polyethoxylated castor oil), and 49.7% (v/v) of absolute ethanol. This formulation requires a 5 to 20 fold dilution with either 5% dextrose or 0.9% NaCl solution which is then delivered by an intravenous infusion into the patient. Because of the low drug content in the Taxol formulation, a large volume of the formulation is administered to the patient in order to provide the required therapeutic doses (~135 – 170 mg/m<sup>2</sup>). It is also worth noting that the amount of Cremophor EL necessary to deliver the required dose of paclitaxel in the Taxol formulation is considerably high (88 mg Cremophor EL per mg paclitaxel) and this vehicle has caused serious, life-threatening anaphylactoid reactions in animals and humans, even without paclitaxel. In addition, it has also been noted that the Cremophor/ethanol formulation of paclitaxel precipitates upon dilution with infusion fluid and that fibrous precipitates are formed in some compositions

30

WO 02/064132

PCT/US02/00497

when stored for extended periods of time. Additional information regarding disadvantages of paclitaxel compositions containing high concentrations of Cremophor may be found in U.S. Pat. No. 5,504,102 to Agharkar et al.

- 5 To alleviate the severe side-effects of the paclitaxel/cremophor formulations, patients are often required to receive premedication and/or prolonged paclitaxel infusion duration time of up to 24 hours. These measures, however, carry significant disadvantages. For example, the long infusion duration is inconvenient for patients, and is expensive due to the need to monitor the patients for the entire 6 to 24-hour infusion duration and the patient's prolonged stay in a hospital or treatment clinic. Similarly, premedication increases patient discomfort and increases the expense and duration of treatment. Moreover, such measures normally would not completely eliminate the side effects.

- 15 U.S. Patent No. 5,641,803 to Canetta et. al. discloses a method of administering paclitaxel dosages of about 135 mg/m<sup>2</sup> via infusions of less than 6 hours duration. This method requires pretreatment of the patients with steroids, antihistamines, and H<sub>2</sub>-receptor antagonists sufficient to prevent fatal anaphylactic-like reactions.

- 20 U.S. Pat. Nos. 6,136,846 and 6,319,943 disclose an oral formulation of paclitaxel which comprises paclitaxel, a solvent, and a pharmaceutically-acceptable, water-miscible solubilizer forming micelles, the solubilizer being selected from the group consisting of solubilizers having the general structures: R1 COOR<sub>2</sub>, R1 CONR<sub>2</sub>, and R1 COR<sub>2</sub>, wherein R1 is a hydrophobic C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub> alkane, alkene or alkyne and R<sub>2</sub> is a hydrophilic moiety and wherein the solubilizer is selected such that it does not have a pKa less than about 6. The concentration of paclitaxel in the composition disclosed in U.S. Pat. Nos. 6,136,846 and 6,319,943 is 5-20 mg/g.

- 25 U.S. Patent No. 5,648,090 to Rahman et. al. discloses a liposomal-encapsulated paclitaxel or an anti-neoplastic derivative thereof that is used to effect a therapeutically enhanced method of treating cancer, and may be used advantageously in combination with hyperthermia. The

WO 02/064132

PCT/US02/00497

liposomes confer enhanced stability and solubility characteristics to paclitaxel or derivatives thereof.

5 U.S. Patent No. 5,424,073 to Rahman et. al. discloses a liposomal-encapsulated paclitaxel or an anti-neoplastic derivative thereof which comprises a liposome forming material, cardiolipin, paclitaxel and a pharmaceutically acceptable carrier. The liposome forming material is phosphatidyl choline, cholesterol, and the like and the liposomes formed thereby may have a positive, negative or neutral charge. The liposomes confer enhanced stability and solubility to paclitaxel or derivatives thereof.

10

U.S. Patent No. 6,090,955 to Reszka et. al. discloses a liposome-encapsulated paclitaxel composition that consists of a high paclitaxel concentration with high stability and hence a high therapeutic effect. The invention involves the development of specific forms of paclitaxel encapsulation and the use of these, optionally in combination with other substances, in the treatment of various types of tumor. The liposome consists of a lipid, an amphiphilic material, a polymer and a carrier liquid. The liposome-encapsulated paclitaxel is characterized in that it is prepared by high-pressure homogenization or by aerosol formulation.

20 U.S. Patent No. 5,415,869 to Straubinger et. al. discloses a pharmaceutical composition for use in treatment of cancer patients comprised of at least one taxane and a mixture of one or more negatively charged phospholipids and one or more zwitterion (i.e. neutral) phospholipids. This mixture entraps the taxane in what is believed to be a liposome. The mixture contains a ratio of negatively charged phospholipids to zwitterion phospholipids of 25 1:9 to 7:3. The paclitaxel is present in an amount of 1.5-8.0 mole percent taxane. The composition is in the form of particles having a size of 0.025 to 10 microns with substantially no taxane crystals. One of the negatively charged phospholipids is diphosphatidyl choline, i.e. cardiolipin.

U.S. Patent No. 5,683,715 to Boni et. al. discloses liposomal taxane formulations where the liposomal lipid is a phosphatidylcholine; these formulations are useful for treating animals 30 afflicted with cancers.

WO 02/064132

PCT/US02/00497

U.S. Patent No. 5,728,687 to Bissery discloses pharmaceutical compositions having therapeutic synergy comprising paclitaxel or taxotere or analogues thereof combined with at least one other therapeutically useful substance for treating neoplastic diseases. The other  
5 therapeutic substance is selected from the group consisting of an alkylating agent, epidophylloptoxin, an anti-metabolite or a vinca alkaloid.

U.S. Patent No. 6,096,331 to Desai et. al. discloses and claims compositions and methods that are useful for the in-vivo delivery of taxane, wherein the taxane is formulated with a  
10 polymeric biocompatible material such as human serum albumin. The compositions are substantially cremophor-free and a variety of neoplastic tumors are treatable thereby.

U.S. Patent No. 5,908,835 to Bissery discloses anti-tumor compositions comprising paclitaxel, taxotere or their derivatives in combination with an anthracycline antibiotic, the  
15 combination having a synergistic pharmacological activity greater than the expected additive effect of its individual components.

U.S. Patent Nos. 5,665,382 and 4,498,421 to Grinstaff disclose and claim pharmaceutical compositions in which an active agent is encapsulated within a polymer shell whose cross-sectional dimension is no greater than 10 $\mu$ . The shell consists of a biocompatible material  
20 such as proteins, lipids, polysaccharides and polynucleic acids all of which possess sulfhydryl groups that are cross-linked to form the shell. The pharmaceutical agent is any one of a number of generically disclosed groups excluding anti-cancer compounds.

U.S. Patent Nos. 5,916,596 and 5,439,686 to Desai et. al. disclose pharmaceutical compositions comprising emulsions of polymer-encapsulated pharmaceutical agents including protein encapsulated paclitaxel. The polymer is a protein, polysaccharide,  
25 polypeptide or polynucleic acid cross-linked by disulfide bonds. The emulsion is any one of a wide variety of organic solvents.

30



WO 02/064132

PCT/US02/00497

Accordingly, there exists a clear need for oral compositions of paclitaxel that are easy to prepare, contain a high concentration of paclitaxel but a low surfactant level, cause fewer side effects, have improved stability and have high oral bioavailability.

5

## SUMMARY OF THE INVENTION

An object of the present invention is to provide pharmaceutical compositions containing paclitaxel and analogs thereof which possess high oral bioavailability.

- 10 Another object of the present invention is to provide pharmaceutical compositions containing paclitaxel and analogs thereof which generate a supersaturated solution of the drug state in vivo whereby the oral bioavailability of paclitaxel is further enhanced.

- 15 A further object of the present invention is to provide a pharmaceutical composition containing a high drug load of paclitaxel for convenient administration.

Another object of the present invention is to provide pharmaceutical compositions which exhibit adequate physical and chemical stability as self-emulsifying formulations.

- 20 Still another object of the present invention is to provide pharmaceutical compositions containing paclitaxel which should cause fewer side effects in patients receiving the formulations.

- 25 Still another object of the present invention is to provide pharmaceutical formulations for paclitaxel which contain less polyethoxylated castor oil.

These and other objects of the present invention have been accomplished in the present invention. Accordingly, the present invention provides pharmaceutical compositions of paclitaxel in a form of self-emulsifying liquid composition comprising:

- 30 a) paclitaxel or an analog thereof,  
b) a pharmaceutically acceptable solvent,  
c) a pharmaceutically acceptable surfactant, and

WO 02/064132

PCT/US02/00497

d) a substituted cellulosic polymer.

The compositions are self-emulsifying, capable of generating a supersaturated emulsion or a supersaturated microemulsion upon their exposure to an aqueous medium such as water or gastrointestinal fluid. The emulsion or a microemulsion permits rapid and efficient absorption of the paclitaxel resulting in enhanced bioavailability of paclitaxel. The compositions of the present invention are primarily for oral administration. In a particular embodiment, the compositions further comprise a diglyceride or a mixture of diglyceride and monoglyceride. The amount of paclitaxel in the compositions can be up to about 100 mg/g. The high paclitaxel load in the compositions permits a reduced volume of the composition to be administered to the patients. The preferred solvents of the present invention include polyethylene glycol (PEG series), propylene glycol, ethanol, or a mixture thereof. The preferred surfactants include polyoxyl 40 hydrogenated castor oil (Cremophor RH40®), polyoxyl 35 castor oil (Cremophor EL®), polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (polysorbates), poloxamers (Pluronic), and vitamin E-TPGS 1000, with the more preferred surfactant being Cremophor EL®. The ratio of paclitaxel to the surfactant such as Cremophor in the composition of the present invention is generally less than 1:20, that means that for each part of paclitaxel less than twenty parts of the surfactant is required in the composition. The reduced amount of the surfactant in the composition as compared with that in the Taxol® formulation would significantly and desirably reduce the side effects caused by the Cremophor.

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is a graph depicting paclitaxel concentrations in simulated gastric fluid (SGF, 0.01 N HCl, pH 2) from 60 mg/g paclitaxel compositions with and without HPMC during dissolution of the composition (dilution factor = 50X), in which curves 1 and 2 depict paclitaxel concentrations from the composition of Example 2 that contains 4.76% HPMC and curves 3 and 4 depict paclitaxel concentrations from the composition of Example 5 that is substantially similar to Example 2 except that it contained no HPMC. The addition of HPMC in the formulation leads to surprisingly higher paclitaxel concentrations in the SGF medium, generating a supersaturated paclitaxel solution.

WO 02/064132

PCT/US02/00497

Figure 2 is a graph depicting the levels of paclitaxel in plasma samples taken over a period of 8 hours from groups of rats. In one group (A), the composition of Example 3 which contains HPMC was administered orally. In a second group (B), the commercial formulation Taxol® was administered orally. In a third group (C), a paclitaxel composition (Example 6) substantially similar to that of Example 3 with the major exception that it contained no HPMC was administered orally. The total dose of paclitaxel administered to each rat in each group was 10 mg/kg. In Figure 2, the composition of Example 3 which contains HPMC shows rapid absorption with a high C<sub>max</sub> of about 300 ng/ml as compared to a low C<sub>max</sub> (around 13 ng/ml) with a formulation of similar composition without HPMC (Example 6). Approximately a 20-fold enhancement in the C<sub>max</sub> is observed from the composition of Example 3 and this is attributed to the presence of HPMC. The commercial product, Taxol® (BMS), shows a C<sub>max</sub> only around 26 ng/ml (Group B in Figure 2) when it is dosed orally, and this is approximately 10-fold lower than that obtained with the compositions of the present invention.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Novel pharmaceutical compositions according to the present invention comprise:

- a) paclitaxel or an analog thereof,
- b) a pharmaceutically acceptable solvent,
- c) a pharmaceutically acceptable surfactant, and
- d) a substituted cellulosic polymer.

The compositions of the present invention are self-emulsifying liquid formulations. The term "self-emulsifying liquid formulations" used herein refers to concentrated liquid compositions capable of generating emulsions or microemulsions upon mixing with sufficient aqueous media such as water, infusion fluids, simulated gastric fluid, or actual gastrointestinal fluid. The term "simulated gastric fluid" used herein refers to an aqueous solution of about 0.01 M hydrochloric acid with about 0.15 M sodium chloride, having a pH of about 2. The size of the emulsion or microemulsion droplets generated by the compositions of the present invention are generally below 500 nm and preferably below 150 nm.

WO 02/064132

PCT/US02/00497

The paclitaxel compositions of the present invention can contain paclitaxel generally in an amount up to about 100 mg/gm, preferably from about 10 to about 80 mg/gm, more preferably from about 30 to 70 mg/gm, and even more preferably from about 40 mg/gm to  
5 about 65 mg/gm.

The pharmaceutically acceptable solvents suitable for the present invention include polyethylene glycol (PEG series such as PEG 300, 400, 600, etc), propylene glycol, ethanol, glycerol, triacetin, glycofurol, propylene carbonate, dimethyl acetamide, dimethyl isosorbide,  
10 N-methyl pyrrolidinone, or a mixture thereof. The preferred solvents of the present invention include polyethylene glycol (PEG series), propylene glycol, ethanol, or a mixture thereof. The total amount of the solvent present in the composition is generally from about 100 to about 700 mg/g and preferably from about 250 to about 400 mg/g.

15 The pharmaceutically acceptable surfactants suitable for the present invention are non-ionic surfactants including polyoxyl 40 hydrogenated castor oil (sold under the trade name Cremophor RH40®), polyoxyl 35 castor oil (sold under the trade name Cremophor EL®), polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (polysorbates), poloxamers (Pluronic), vitamin E-TPGS 1000 (VE-TPGS 1000), polyoxyethylene alkyl ethers, Solutol HS-15, Tagat TO,  
20 Peglicol 6-oleate, polyoxyethylene sterates, or saturated polyglycolized glycerides, all of which are commercially available. The preferred surfactants include polyoxyl 40 hydrogenated castor oil (Cremophor RH40®), polyoxyl 35 hydrogenated castor oil (Cremophor EL®), polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (polysorbates), poloxamers (Pluronic), and vitamin E-TPGS 1000. The total amount of the surfactant present in the  
25 composition is generally from about 100 to about 700 mg/g, and preferably from about 300 to about 500 mg/g.

The weight ratio of paclitaxel to the surfactant, such as polyethoxylated castor oil, in the compositions of the present invention is preferably between 1:3 to 1:20, and more preferably  
30 between 1:5 to 1:10 by weight. The content of polyethoxylated castor oil relative to the content of paclitaxel in the composition is considerably lower in the compositions of the present invention than that in the Taxol® formulation.

WO 02/064132

PCT/US02/00497

The term "substituted cellulosic polymer" used herein refers to a cellulosic polymer having at least a portion of substitutable hydroxyl groups substituted with methoxyl and/or hydroxypropyl groups. We have discovered that such cellulosic polymers can substantially inhibit the precipitation and/or crystallization of paclitaxel or analogs thereof when the composition is exposed to an aqueous medium, such as simulated gastric fluid (SGF). The substituted cellulosic polymer as defined above functions, and is sometimes referred to herein, as a "crystallization inhibitor." Accordingly, the compositions of the present invention comprise at least one substituted cellulosic polymer. Preferably, the substituted cellulosic polymer is substantially water-soluble. Examples of the preferred substituted cellulosic polymers suitable in the present invention include hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), methylcellulose, hydroxyethylcellulose, maltodextrin, and povidones. More preferably, the substituted cellulosic polymer is HPMC, HPC, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, and povidones. Even more preferably, the substituted cellulosic polymer is HPMC.

Suitable HPMCs that are relatively hydrophilic in nature are illustratively available under the brand names Methocel™ (Dow Chemical Co.) and Metolose™ (Shin-Etsu Chemical Co.).

HPMC, useful in the present invention preferably has a viscosity of about 1 to about 100,000 cps when the concentration is about 2% (w/w) in water. The low viscosity HPMC polymer is preferred. HPMC polymers that show a viscosity of 3 to 500 cps in water with 2% concentration is most preferred.

HPMC polymers vary in the degree of substitution of available hydroxyl groups on the cellulosic backbone by methoxyl groups and by hydroxypropyl groups. With increasing hydroxypropyl substitution, the resulting HPMC becomes more hydrophilic in nature. The HPMC polymer preferably have about 15% to about 35%, more preferably about 19% to about 30%, and most preferably about 19% to about 24%, methoxyl substitution, and having about 3% to about 15%, more preferably about 4% to about 12%, and most preferably about 7% to about 12%, hydroxypropyl substitution.

Examples of the more preferred HPMC include HPMC types 2208 and 2910 which have a

WO 02/064132

PCT/US02/00497

normal viscosity of about 1 to 100,000 cps when the polymer concentration is 2% in water. An especially preferred HPMC type is 2910 denoting about 28% to 30% methoxyl substitution and about 7% to about 12% hydroxypropyl substitution, and with a nominal viscosity of about 2 to 4000 cps when the HPMC concentration is 2% in water (w/w).

5

The cellulosic polymer can be suspended or dissolved in the liquid formulation of the invention, or alternatively, the substituted cellulosic polymer may be present as a component of the wall of the capsule wherein a liquid formulation of the invention is encapsulated. In one embodiment, substantially no HPMC or other substituted cellulosic polymer is present in the liquid but the capsule wall comprises HPMC. The capsule wall preferably comprises predominantly of HPMC.

10

The substituted cellulosic polymer is present in an amount sufficient to substantially either retard or inhibit drug precipitation and/or crystallization upon dilution of the composition in an aqueous medium. An amount sufficient to "substantially inhibit drug precipitation and/or crystallization" herein means an amount sufficient to prevent, slow, inhibit or delay precipitation of drug from solution and/or to prevent, or inhibit or retard, or delay formation of crystalline drug particles from dissolved drug. The specific amount required of the substituted cellulosic polymer type depends on factors such as the particular polymer type being used and the paclitaxel concentration in the composition. For practical purposes, the amount of the substituted cellulosic polymer needed to inhibit drug crystallization and/or precipitation can be determined according to Test I described below, which can also be used to determine whether a particular polymer type or a mixture of polymers is useful as a crystallization inhibitor in a particular composition of the invention.

25

Test I:

- A. A volume of a test composition, either in unencapsulated or encapsulated form, having a polymer component is placed in a volume of simulated gastric fluid (SGF) to form a mixture having a fixed ratio of about 1 g to about 2 g of the composition per 100 ml of SGF.
- B. The mixture is maintained at a constant temperature of about 37°C and is stirred using type II paddles (USP 24) at a rate of 75 rpm for a period of 4 hours.
- C. At one or more time-points after at least about 15 minutes of stirring but before

30

WO 02/064132

PCT/US02/00497

about 4 hours of stirring, an aliquot of the mixture is drawn and filtered, for example through a non-sterile Acrodisc™ syringe filter with a 0.8 µm Versapor™ membrane.

- D. The filtrate is collected in a vessel.
- 5 E. The drug concentration in the filtrate is measured using high performance liquid chromatography (HPLC).
- F. The test is repeated identically with a comparative formulation that is substantially similar to the test formulation except that it lacks the polymer component. Where the polymer component in the test formulation is present as a component in the solvent liquid, it is replaced in the comparative formulation by polyethylene glycol.
- 10 Where the polymer component in the test formulation is present as a component of a capsule wall, it is replaced in the comparative formulation with gelatin.
- G. If the drug concentration in the filtrate resulting from the test formulation is greater than that in the filtrate resulting from the comparative formulation without polymer,
- 15 the polymer component present in the test formulation is deemed to substantially inhibit precipitation and/or crystallization of the drug in simulated gastric fluid.

A crystallization inhibitor such as HPMC, when present in the formulation, is generally present in a total amount of about 1% to about 20%, preferably about 1% to about 15%, and

20 most preferably about 1% to about 10%, by weight of the formulation. Typically, the higher the drug concentration in the composition, the more of the cellulosic polymer will be required to provide a crystallization-inhibiting effect. In general, the cellulosic polymer and drug are present in a ratio of about 50:1 to about 0.1:1, preferably about 10:1 to about 0.1:1 and more preferably about 5:1 to about 0.5:1, by weight.

25 The use of HPMC as a crystallization inhibitor as provided herein advantageously and substantially improves the bioavailability of paclitaxel and permits a reduction in the amount of the surfactant which is known to cause undesirable side effects when administered orally in large amounts.

30

A typical composition of the present invention comprises:

- a) paclitaxel or an analog thereof at an amount of up to 100 mg/g;

WO 02/064132

PCT/US02/00497

- b) a pharmaceutically acceptable solvent in an amount of from about 100 to about 700 mg/g;
- c) a pharmaceutically acceptable surfactant in an amount of from about 100 to about 700 mg/g; and
- 5 d) a substituted cellulosic polymer in an amount of from about 10 to about 300 mg/g.

In a preferred embodiment, the composition of the present invention comprises:

- a) paclitaxel or an analog thereof at an amount of up to 100 mg/g;
- b) a pharmaceutically acceptable solvent selected from the group consisting of polyethylene glycol (PEG series), propylene glycol, ethanol, or a mixture thereof;
- 10 c) a pharmaceutically acceptable surfactant selected from the group consisting of polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, polyoxyl 35 castor oil, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, poloxamers, and Vitamin E-TPGS 1000; and
- d) a substituted cellulosic polymer selected from the group consisting of HPMC, HPC,
- 15 methylcellulose, hydroxyethylcellulose, and povidones.

The pharmaceutical compositions according to the present invention may further comprise a diglyceride or a mixture of diglyceride and monoglyceride. The diglycerides and monoglycerides suitable in the present invention are those that contain fatty acids of a carbon chain having 8 to 22 carbons with 0 to 3 double bonds. Examples of suitable fatty acids for the diglycerides and monoglycerides include caprylic acid, capric acid, lauric acid, myristic acid, palmitic acid, stearic acid, oleic acid, linoleic acid, linolenic acid, and docosahexaenoic acid. It is preferred that the fatty acids that are contained in the diglycerides and monoglycerides suitable for the present invention have a carbon chain of 16 to 18 carbons with 1-2 double bonds, such as oleic acid and linoleic acid. The preferred diglyceride is diolein, dilinoleate, or a mixture of diolein and dilinoleate. The most preferred diglyceride is diolein. The preferred monoglyceride is monoolcin, monolinoleate, or a mixture of monoolcin and monolinoleate. The most preferred monoglyceride is monoolcin.

- 30 All of the glycerides of the present invention are known and can be prepared by conventional methods. The mixture of diglyceride and monoglyceride may be prepared by mixing individual diglyceride and monoglyceride in appropriate relative proportion or by partial hydrolysis of triglyceride, or by transesterification reaction of triglycerides, or diglycerides



WO 02/064132

PCT/US02/00497

with glycerol.

If employed, the diglyceride in the absence of monoglyceride in the composition, or the mixture of the diglyceride and monoglyceride present in the composition is generally from about 10% to about 90%, preferably from about 40% to about 70%, and more preferably from about 50% to about 60%, by weight relative to the total weight of the composition. When a mixture of diglyceride and mono-glyceride is used in the composition, the ratio of diglyceride to monoglyceride (diglyceride : monoglyceride) by weight is preferably from about 9:1 to about 6:4.

10

The compositions of the present invention for use by oral administration may further comprise a P-glycoprotein inhibitor. Through the use of P-glycoprotein inhibitors, the paclitaxel more readily transverses the mucosal cells of the small intestine and is therefore more readily absorbed into the systemic circulation.

15

Thus, in a preferred embodiment, the compositions of the present invention comprises:

- a) paclitaxel or an analog thereof;
- b) a pharmaceutically acceptable surfactant;
- c) a pharmaceutically acceptable solvent;
- 20 d) a substituted cellulosic polymer; and
- e) a P-glycoprotein inhibitor.

25

In another preferred embodiment, the composition containing a P-glycoprotein inhibitor as defined above further comprises a diglyceride or a mixture of diglyceride and monoglyceride.

30

The P-glycoprotein inhibitors useful in the compositions of the present invention are those that are described in U.S. Pat. Nos 5,968,972 and 6,028,054. The compounds that may be used as p-glycoprotein inhibitors and the amounts of such compounds that are required to sufficiently inhibit p-glycoprotein can be identified by the method and process described in U.S. Pat. No. 6,028,054. The full disclosure of U.S. Pat. Nos 5,968,972 and 6,028,054 is incorporated herein by reference. Examples of the preferred P-glycoprotein inhibitors useful in the compositions of the present invention include alginates, xanthan, gellan gum, CRK-1605, cyclosporin A, vorapamil, tamoxifen, quinidine, valsopodar, SDZ PSC 833, GF120918

WO 02/064132

PCT/US02/00497

(GG918, GW0918), ketocozazole, Psoralens, sucroster-15, R101933, OC144-093, Pyrrhromycin, azithromycin, RS-33295-198, MS-209, XR9576, phenothiazine. The P-glycoprotein inhibitor is incorporated in the paclitaxel compositions of the present invention in an amount of from about 0.1 to about 20 mg/kg body weight. The specific amount of the P-glycoprotein inhibitor required in the composition depends on factors such as the particular P-glycoprotein inhibitor used and the weight of the patients being treated.

The compositions of the present invention may be prepared in a conventional manner, for example, by dissolving paclitaxel in the solvent, then adding the surfactant, the substituted cellulosic polymer, and optionally the diglyceride or the mixture of diglyceride and monoglyceride. The resulting solution can then be formulated into the desired dosage form such as, for example, soft elastic gelatin capsules or hard gelatin capsules by known manufacturing technology. In an alternate embodiment, the cellulosic polymer is not suspended in fill solution, but, instead, the cellulosic polymer is in the capsule shell as in an HPMC capsule.

The compositions of the present invention can be prepared in any one of a number of alternate delivery systems known in the art. For example, the composition may be filled into a soft or hard gelatin capsule, or other oral dosage forms. Any suitable encapsulation material, for example, gelatin or HPMC, can be used. As indicated hereinabove, HPMC can be an advantageous material for use in the capsule wall because it can act as a precipitation and/or crystallization inhibitor upon exposure of the composition to the gastrointestinal fluid. A substituted cellulosic polymer component such as HPMC is "present in the capsule wall" or is a "capsule wall component" as described herein if the polymer is (a) dispersed or mixed together with any other capsule wall component(s), (b) the only capsule wall component, or (c) present as a coating on the outside or inside of the capsule wall.

In a presently preferred embodiment, a substituted cellulosic polymer as described hereinabove, preferably HPMC, is present in the capsule wall in a total amount of about 5% to 100%, and preferably about 15% to most preferably to 100%, by weight of the wall. In addition to one or more such cellulosic polymers, the suitable capsule wall can comprise any additional component useful in the art such as gelatin, starch, carrageenan, sodium alginate, plasticizers, potassium chloride, coloring agents, etc.

WO 02/064132

PCT/US02/00497

Where a crystallization-inhibiting cellulosic polymer is present as the capsule wall or as a component of the capsule wall, the solution or solution/suspension contained therein can additionally, but optionally, comprise a further amount of the same polymer or a different substituted cellulosic polymer.

Concentrated solutions or solutions/suspensions can be encapsulated by any method known in the art including the plate process, vacuum process, or the rotary die process. See, for example, Ansel *et al.* (1995) in Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp. 176-182. By the rotary die process, liquid encapsulation material, for example gelatin, flowing from an overhead tank is formed into two continuous ribbons by a rotary die machine and brought together by twin rotating dies. Simultaneously, metered fill material is injected between ribbons at the same moment and the dies form pockets within the ribbons. These pockets of fill-containing encapsulation material are then sealed by pressure and heat, and the capsules are dispersed from the machine.

Soft gelatin capsules can be manufactured in different shapes including round, oval, oblong, and tube-shape, among others. Additionally, by using two different ribbon colors, two-tone capsules can be produced.

Capsules that comprise HPMC are known in the art and can be prepared, sealed and/or coated, by way of non-limiting illustration, according to processes disclosed in the patents and publications listed below, each of which is individually incorporated herein by reference.

- United States Patent No. 4,250,997 to Bodenmann *et al.*
- United States Patent No. 5,264,223 to Yamamoto *et al.*
- United States Patent No. 5,756,123 to Yamamoto *et al.*
- International Patent Publication No. WO 96/05812.
- International Patent Publication No. WO 97/35537.
- International Patent Publication No. WO 00/18377.
- International Patent Publication No. WO 00/27367.
- International Patent Publication No. WO 00/28976.
- International Patent Publication No. WO 01/03676.

WO 02/064132

PCT/US02/00497

European Patent Application No. 0 211 079.

European Patent Application No. 0 919 228.

European Patent Application No. 1 029 539.

- 5 Non-limiting illustrative examples of suitable HPMC-comprising capsules include capsules manufactured and distributed by BioProgress (XGel™), Capsugel, and Shionogi Qualicaps™.

In another embodiment, compositions of the invention are provided that are required to be diluted to provide a dilution suitable for direct, imbibable administration. In this  
10 embodiment, the compositions of the present invention are added, in a therapeutically effective dosage amount, to about 1 ml to about 20 ml of an inert liquid. Preferably compositions of the present invention are added to about 2 ml to about 15 ml, and more preferably to about 5 ml to about 10 ml, of inert liquid. The term "inert liquid" as used herein refers to pharmaceutically acceptable, preferably palatable liquid carriers. Such carriers are  
15 typically aqueous. Examples include water, fruit juices, carbonated beverages, *etc.*

#### EXAMPLES

- 20 Example 1 below is an example of the procedures that can be used to prepare the compositions of the present invention. Examples 2 - 4 are provided to more specifically detail particular embodiments of the novel compositions of the present invention. Examples 1 - 4 are provided for illustrative purposes only however, and it is recognized that minor changes and alterations can be made with respect to the particular ingredients and their  
25 disclosed amounts, or with respect a particular step of the procedure for preparing the composition. It is to be understood that to the extent any such changes do not in fact materially alter and/or re-formulate the final composition, such changes are to be considered as falling within the spirit and scope of the invention as recited by the claims that follow.
- 30 The compositions of Examples 5 and 6 below are provided for comparative purposes only. The composition of Example 5 is substantially similar to the composition of Example 2 except that it contains no substituted cellulosic polymer (HPMC). A comparative dissolution

WO 02/064132

PCT/US02/00497

testing comparing the composition of Example 5 with that of Example 2, was conducted and the result of which is graphically depicted in Fig. 1.

The compositions of Examples 5 is substantially similar to the composition of Example 3 except that it contains no substituted cellulosic polymer (HPMC). A comparative pharmacokinetics study was conducted in which the pharmacokinetics of the compositions of Example 6 and Taxol were compared with the composition of Example 3, another preferred composition of the present invention, and the result of which is graphically depicted in Fig. 2.

#### Example 1

##### Procedure for Preparing the Compositions of the Present Invention

Drug is placed in a vial and the appropriate amount of solvent or a mixture of solvents (such as PEG 400 and ethanol with an appropriate ratio) is added into the vial. The vial is then capped. The vial is put into a water bath of about 50-60 °C and shaken gently until all of the drug material is completely dissolved. After the vial is cooled to room temperature, an appropriate amount of surfactant (such as Cremophor EL) is added and followed by the mixture of mono- and di- glycerides of fatty acids, if any. The vial is then capped and placed into the water bath of about 50-60 °C. The vial is shaken gently to obtain a clear, uniform solution. This solution can be filled into HPMC capsules and stored at room temperature before oral dosing. Alternatively, the substituted polymer powders (such as HPMC) can be added into the solution with adequate agitation (i.e., stirring, shaking) to obtain a uniform polymer suspension. The resulting composition can then be filled into either soft gelatin or hard gelatin capsules and stored at room temperature before oral dosing.

#### Example 2

Component	Amount (mg/g)
Paclitaxel	57.2

WO 02/064132

PCT/US02/00497

	Absolute ethanol	152.1
	PEG-400	152.1
	Cremophor EL	400
	Glyceryl dioleate	190
5	HPMC-E5	47.6
	Total	1000

Example 3

10		
	Component	Amount (mg/g)
	Paclitaxel	57
15	Absolute ethanol	151.5
	PEG-400	151.5
	Cremophor EL	400
	Glyceryl dioleate	190
	HPMC-E5	50
20	Total	1000

Example 4

25		
	Component	Amount (mg/g)
	Paclitaxel	60
	Absolute ethanol	150
30	PEG-400	150
	Cremophor EL	400
	Glyceryl dioleate	160

WO 02/064132

PCT/US02/00497

HPMC-E5	50
Cyclosporin A	30
Total	1000

5

Example 5

Component	Weight (mg/g)
10 Paclitaxel	65
Absolute ethanol	160
PEG-400	160
Cremophor EL	415
Glyceryl dioleate	200
15 Total	1000

Example 6

Component	Amount (mg/g)
Paclitaxel	62.5
Absolute ethanol	156.25
PEG 400	156.25
25 Cremophor EL	417
Glyceryl dioleate	208
Total	1000

WO 02/064132

PCT/US02/00497

## CLAIM

What is claimed is:

- 5 1. A composition for administering paclitaxel comprising:
  - a) paclitaxel or an analog thereof;
  - b) a pharmaceutically acceptable surfactant;
  - c) a pharmaceutically acceptable solvent; and
  - d) a substituted cellulosic polymer.
- 10 2. The composition of claim 1 which is self-emulsifying.
3. The composition of claim 1 which is for oral administration.
4. The composition of claim 2 wherein said surfactant is selected from the group consisting of polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, polyoxyl 35 hydrogenated castor oil, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, poloxamers, VE-TPGS 1000, polyoxyethylene
   
15 alkyl ethers, Solutol HS-15, Tagat T0, Peglicol 6-oleate, polyoxyethylene sterates, and saturated polyglycolized glycerides.
- 5 The composition of claim 4 wherein said surfactant is selected from the group consisting of polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, polyoxyl 35 hydrogenated castor oil,
   
20 polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, poloxamers, and VE-TPGS 1000.
6. The composition of claim 5 wherein said surfactant is a polyoxyl 40 hydrogenated castor oil or a polyoxyl 35 hydrogenated castor oil.
- 25 7. The composition of claim 2 wherein the weight ratio of paclitaxel to the surfactant (paclitaxel:surfactant) is from about 1:3 to about 1:20.
8. The composition of claim 7 wherein the weight ratio of paclitaxel to the surfactant (paclitaxel:surfactant) is from about 1:5 to about 1:10.
- 30 9. The composition of claim 2 wherein said solvent is selected from the group consisting of polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, glycerol, triacetin, glycofurol, propylene



WO 02/064132

PCT/US02/00497

carbonate, dimethyl acetamide, dimethyl isosorbide, N-methyl pyrrolidinone, and mixture thereof.

10. The composition of claim 9 wherein said solvent is selected from the group consisting of polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, and a mixture thereof.
- 5 11. The composition of claim 10 wherein said solvent is a mixture of ethanol and a polyethylene glycol consisting of polyethylene glycol 400.
12. The composition of claim 2 wherein the said substituted cellulosic polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxyethylcellulose, methylcellulose, maliodextrin, and povidones.
- 10 13. The composition of claim 12 wherein the said substituted cellulosic polymer is selected from the group consisting hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, and methylcellulose.
14. The composition of claim 13 wherein said substituted cellulosic polymer is hydroxypropyl methylcellulose.
- 15 15. The composition of claim 2 wherein said substituted cellulosic polymer and paclitaxel are present in a ratio of about 50:1 to about 0.1:1 by weight.
16. The composition of claim 15 wherein said substituted cellulosic polymer and paclitaxel are present in a ratio of about 10:1 to about 0.1:1 by weight.
17. The composition of claim 16 wherein said substituted cellulosic polymer and
- 20 paclitaxel are present in a ratio of about 5:1 to about 0.5:1 by weight.
18. The composition of claim 2 wherein said substituted cellulosic polymer is substantially water-soluble.
19. The composition of claim 14 wherein the hydroxypropyl methylcellulose has about 15% to about 35% methoxyl substitution and about 3% to about 15% hydroxypropyl substitution.
- 25 20. The composition of claim 19 wherein the hydroxypropyl methylcellulose has about 19% to about 24% methoxyl substitution and about 7% to about 12% hydroxypropyl substitution.
21. The composition of claim 3 which is contained in a water-soluble capsule.
22. The composition of claim 21 wherein the substituted cellulosic polymer is present in the capsule wall.
- 30 23. The composition of claim 22 wherein the substituted cellulosic polymer constitutes from about 5% to 100% by weight of the capsule wall.

WO 02/064132

PCT/US02/00497

24. The composition of claim 23 wherein the substituted cellulosic polymer constitutes from about 5% to 100% by weight of the capsule wall.
25. The composition of claim 2 which further comprises a diglyceride.
26. The composition of claim 25 wherein the diglyceride contains fatty acids of a carbon chain having 8 to 22 carbons with 0 to 3 double bonds.
27. The composition of claim 26 wherein the diglyceride contains fatty acids of a carbon chain having 16 to 18 carbons with 1-2 double bonds.
28. The composition of claim 25 wherein the diglyceride is selected from the group consisting of diolein, dilinoleate, and a mixture thereof.
29. The composition of claim 25 which further comprises a monoglyceride.
30. The composition of claim 29 wherein the monoglyceride contains fatty acids of a carbon chain having 8 to 22 carbons with 0 to 3 double bonds.
31. The composition of claim 29 wherein the monoglycerides contains fatty acids of a carbon chain having 16 to 18 carbons with 1-2 double bonds.
32. The composition of claim 29 wherein the monoglyceride is selected from the group consisting of monoolein, monolinoleate, and a mixture thereof.
33. The composition of claim 29 wherein the ratio of diglyceride to monoglyceride (diglyceride:monoglyceride) by weight is from about 9:1 to about 6:4.
34. The composition of claim 2 wherein the paclitaxel is present in an amount of up to about 100 mg/gm.
35. The composition of claim 34 wherein the paclitaxel is present in an amount of from about 10 to about 80 mg/gm.
36. The composition of claim 35 wherein the paclitaxel is present in an amount of from about 30 to 70 mg/gm.
37. The composition of claim 36 wherein the paclitaxel is present in an amount of from about 40 mg/gm to about 65 mg/gm.
38. The composition of claim 1 wherein said surfactant is present in an amount from about 100 to about 700 mg/g.
39. The composition of claim 2 wherein said solvent is present in an amount from about 100 to about 700 mg/g.
40. The composition of claim 3 further comprising a P-glycoprotein inhibitor.

WO 02/064132

PCT/US02/00497

41. The composition of claim 40 wherein said P-glycoprotein inhibitor is selected from the group consisting of alginates, xanthan, gellan gum, CRK-1605, cyclosporin A, verapamil, tamoxifen, quinidine, valspodar, SDZ PSC 833, GF120918 (GG918, GW0918), ketoconazole, Psoralens, sucroster-15, R101933, OC144-093, Erythromycin, azithromycin, RS-33295-198, MS-209, XR9576, and phenothiazine.
42. The composition of claim 41 wherein said P-glycoprotein inhibitor is cyclosporin A.
43. The composition of claim 42 wherein said cyclosporin A in the composition is in an amount of from about 0.1 to about 20 mg/kg patient body weight.
44. The composition of claim 1 wherein the surfactant is selected from the group consisting of polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, polyoxyl 35 hydrogenated castor oil, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, poloxamers, vitamin E-TPGS 1000, polyoxyethylene alkyl ethers, Solutol HS-15, Tagat TO, Peglicol 6-oleate, polyoxyethylene stearates, and saturated polyglycolized glycerides; and wherein the substituted cellulosic polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxyethylcellulose, methylcellulose, maltodextrin, and povidones.
45. The composition of claim 44 wherein the surfactant is selected from the group consisting of a polyoxyl 40 hydrogenated castor oil and a polyoxyl 35 hydrogenated castor oil; wherein the solvent is selected from the group consisting of polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, and a mixture thereof; and wherein the substituted cellulosic polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethylcellulose, and methylcellulose.
46. The composition of claim 45 wherein the surfactant is a polyoxyl 35 hydrogenated castor oil; wherein the solvent is a mixture of polyethylene glycol ethanol; and wherein the substituted cellulosic polymer is hydroxypropyl methylcellulose.
47. The composition of claim 45 further comprising a diglyceride.
48. The composition of claim 47 wherein the diglyceride is glyceryl dioleate.
49. A method of treating a patient suffering from cancer and in need of treatment comprising administration to said patient a composition comprising:
- a) a chemotherapeutically effective amount of paclitaxel,
  - b) a pharmaceutically acceptable surfactant,
  - c) a pharmaceutically acceptable solvent, and
  - d) a substituted cellulosic polymer.

WO 02/064132

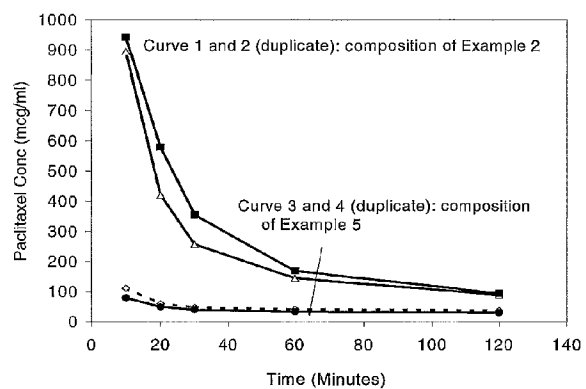
PCT/US02/00497

50. The method of claim 49 wherein the amount of said paclitaxel in the composition is from about 10 to about 80 mg/g.
51. The method of claim 50 wherein the amount of said paclitaxel in the composition is from about 30 to about 70 mg/g.
52. The method of claim 51 wherein the amount of said paclitaxel in the composition is from about 40 to about 65 mg/g.
53. The method of claim 49 wherein said composition further comprises a diglyceride.
54. The method of claim 53 wherein said composition further comprises a monoglyceride.
55. The method of claim 54 wherein the ratio of the diglyceride to monoglyceride, by weight, in the composition is from about 9 : 1 to about 6 : 4.
56. The method of claim 53 wherein the composition is administered orally.
57. The method of claim 56 wherein the composition further comprises a P-glycoprotein inhibitor.
58. The method of claim 58 wherein said P-glycoprotein inhibitor is selected from the group consisting of cyclosporin A, verapamil, tamoxifen, quinidine, phenothiazene, and mixtures thereof, or related P-glycoprotein inhibitors.
59. The method of claim 57 wherein the amount of said P-glycoprotein inhibitor in the composition is from about 0.1 to about 20 mg/kg patient body weight.
60. The composition of claim 14 wherein the hydroxypropyl methylcellulose has a viscosity range of about 1 to about 100,000 cps.
61. The composition of claim 60 wherein the hydroxypropyl methylcellulose has a viscosity range of about 1 to about 4,000 cps.
62. The composition of claim 14 wherein the hydroxypropyl methylcellulose is type 2208 or 2910.
63. The composition of claim 21 wherein the substituted cellulosic polymer is present in the fill liquid composition.
64. The composition of claim 1 which generates a supersaturated state upon dilution with water.

WO 02/064132

PCT/US02/00497

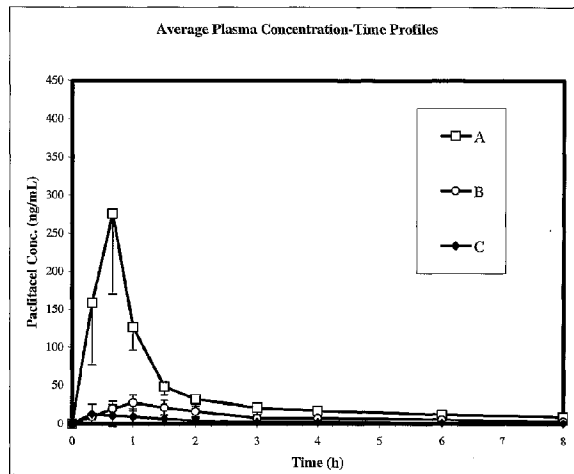
Fig. 1



WO 02/064132

PCT/US02/00497

Fig. 2



## 【 国 際 公 開 パ ン フ レ ッ ト ( コ レ ク ト バ ー ジ ョ ン ) 】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
22 August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/064132 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 31/335, 9/107, 9/48, 47/44, 47/28, A61P 35/00
- (21) International Application Number: PCT/US02/06497
- (22) International Filing Date: 14 January 2002 (14.01.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/262,555 18 January 2001 (18.01.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US)
- (72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): GAO, Ping [CN/US]; 7131 Crown Pointe Circle, Portage, MI 49024 (US); MOROZOWICH, Walter [US/US]; 5330 Chickadee, Kalamazoo, MI 49002 (US)
- (74) Agent: ZHANG, Austin, W., Global Intellectual Property, Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US)
- (81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TL, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GL, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 30 May 2003

WO 02/064132 A3

(54) Title: CHEMOTHERAPEUTIC MICROEMULSION COMPOSITIONS OF PACLITAXEL WITH IMPROVED ORAL BIOAVAILABILITY

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions suitable for oral administration comprising paclitaxel, a solvent, a surfactant, a substituted cellulose polymer, and optionally but preferably a P-glycoprotein inhibitor. The composition may further comprise a diglyceride or mixture of diglyceride and monoglyceride. The composition generates a supersaturated paclitaxel microemulsion upon contact with water resulting in improved oral bioavailability of paclitaxel.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/00497
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/335 A61K9/107 A61K9/48 A61K47/44 A61K47/38 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CH 688 504 A (MARIKEN SA) 31 October 1997 (1997-10-31)  page 9, line 49 -page 10, line 57	1,3-5, 7-10, 12-15, 18,44,45
X	EISEMAN, J.L. ET AL: "Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of paclitaxel in cd2f1 mice" CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, vol. 34, no. 6, 1994, pages 465-471, XP001085493 page 465, right-hand column, line 29 -page 466, left-hand column, line 21	1,44
Y	WO 00 33862 A (PHARMASOLUTIONS INC) 15 June 2000 (2000-06-15) page 11, line 11-15; claim 28; example 10  -/-	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of this report. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the patent on date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the prior art or theory underlying the invention *M* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *N* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search:		Date of mailing of the international search report:
31 October 2002		03.12.02
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818, München 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 551 epo nl Fax: (+31-70) 340-9016		Authorized officer  Venturini, F

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992



INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Initial Application No. PCT/US 02/00497
C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 136 846 A (GORE ASHOK Y ET AL) 24 October 2000 (2000-10-24) column 8, line 37-47	1,22,23
Y	WO 99 45918 A (NAPRO BIOTHERAPEUTICS INC) 16 September 1999 (1999-09-16) page 30, line 27 -page 36, line 12	1,22,23
Y	WO 00 72827 A (ACUSPHERE INC) 7 December 2000 (2000-12-07) page 26, line 28 -page 27, line 29	1-6
A	WO 02 43765 A (TRANSFORM PHARMACEUTICALS INC ;CHEN HONGMING (US)) 6 June 2002 (2002-06-06) page 40 -page 47; tables 1,2	1-11
A	SHARMA D ET AL: "NOVEL TAXOL(R) FORMULATION: POLYVINYLPIRROLIDONE NANOPARTICLE-ENCAPSULATED TAXOL(R) FOR DRUG DELIVERY IN CANCER THERAPY" ONCOLOGY RESEARCH, PERGAMON PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 8, no. 7/8, 1996, pages 281-286, XP001036566 ISSN: 0965-0407 page 282, left-hand column, line 46 -right-hand column, line 29; figure 1	1
Y	WO 98 53811 A (BAKER NORTON PHARMA) 3 December 1998 (1998-12-03) page 22, line 1-15; claims	40-43
X	WO 98 58927 A (BAKER NORTON PHARMA) 30 December 1998 (1998-12-30) page 8, line 6 -page 9, line 1	40-43
Y	US 6 057 359 A (EUGSTER CARL) 2 May 2000 (2000-05-02) column 13, line 40 -column 15, line 31; claims	40-43
X		1,3-5, 7-10, 12-15, 18, 20-24, 44,45, 61,62
	---	
	-/--	

Form PCT/ISN/210 (continuation of second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inventor's Application No. PCT/US 02/00497
C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SLATER, L. ET AL: "Comparison of cyclosporin A, verapamil, PSC-833 and Cremophor EL as enhancing agents of VP-16 in murine lymphoid leukemias" LEUKEMIA RESEARCH, vol. 19, no. 8, - 1995 pages 543-548, XP002218026 the whole document, particularly page 545, left-hand column, line 31-right-hand column, line 2 page 547, left-hand column, line 9-24; figures 4,6	40-43
A	WO 00 78247 A (BAKER NORTON PHARMA) 28 December 2000 (2000-12-28) the whole document	1-11, 25-42

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National application No.  
PCT/US 02/00497**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 49-56 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 02 /00497

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

## 1. Claims: 1-39, 44-56, 60-64

composition comprising

- a. paclitaxel or an analog thereof
- b. a pharmaceutically acceptable surfactant
- c. a pharmaceutically acceptable solvent
- d. a substituted cellulosic polymer

## 2. Claims: 40-43, 57-59

composition for oral administration comprising

- a. paclitaxel or an analog thereof
- b. a pharmaceutically acceptable surfactant
- c. a pharmaceutically acceptable solvent
- d. a substituted cellulosic polymer
- e. a P-glycoprotein inhibitor

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/US 02/00497

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
CH 688504	A	31-10-1997	CH	688504 A5	31-10-1997
WO 0033862	A	15-06-2000	AU	2588500 A	26-06-2000
			BR	9916063 A	22-01-2002
			CN	1338942 T	06-03-2002
			EP	1135150 A1	26-09-2001
			JP	2002531515 T	24-09-2002
			PL	348193 A1	06-05-2002
			WO	0033862 A1	15-06-2000
			US	6436430 B1	20-08-2002
US 6136846	A	24-10-2000	AU	7490200 A	08-05-2001
			EP	1225872 A1	31-07-2002
			WO	0130319 A1	03-05-2001
			US	6319943 B1	20-11-2001
			US	2002103254 A1	01-08-2002
WO 9945918	A	16-09-1999	AU	2902299 A	27-09-1999
			BR	9904856 A	18-07-2000
			CN	1255862 T	07-06-2000
			EP	0977562 A1	09-02-2000
			JP	2001524988 T	04-12-2001
			WO	9945918 A1	16-09-1999
			US	2001029264 A1	11-10-2001
			ZA	9901885 A	10-09-1999
WO 0072827	A	07-12-2000	US	6395300 B1	28-05-2002
			AU	5445900 A	18-12-2000
			BR	0010984 A	30-04-2002
			CN	1365274 T	21-08-2002
			EP	1180020 A2	20-02-2002
			NO	20015753 A	28-01-2002
			WO	0072827 A2	07-12-2000
			US	2002142050 A1	03-10-2002
			US	2002041896 A1	11-04-2002
WO 0243765	A	06-06-2002	AU	3928202 A	11-06-2002
			WO	0243765 A2	06-06-2002
WO 9853811	A	03-12-1998	AU	7130098 A	30-12-1998
			BR	9809694 A	03-10-2000
			CN	1261275 T	26-07-2000
			CZ	9904244 A3	17-10-2001
			EP	0994706 A1	26-04-2000
			JP	2002500667 T	08-01-2002
			NO	995812 A	25-01-2000
			PL	337064 A1	31-07-2000
			WO	9853811 A1	03-12-1998
			US	6395770 B1	28-05-2002
			ZA	9804268 A	23-06-1999
WO 9858927	A	30-12-1998	WO	9858927 A1	30-12-1998
			AT	219363 T	15-07-2002
			AU	3574097 A	04-01-1999
			BR	9714774 A	25-07-2000
			DE	69713526 D1	25-07-2002
			EP	1001769 A1	24-05-2000
			HU	0002521 A2	28-06-2001

Form P-117 (05/02/10) (patent family annex) (July 1999)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
- PCT/US 02/00497

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9858927	A	JP 2002505682 T	19-02-2002
		NO 996311 A	17-02-2000
		NZ 501888 A	01-03-2002
		SK 182599 A3	11-07-2000
US 6057359	A	02-05-2000	02-04-1998
		EP 0868422 A1	07-10-1998
WO 0078247	A	28-12-2000	28-12-2000
		AU 4695599 A	09-01-2001
		BR 9917403 A	09-07-2002
		CZ 20014589 A3	17-07-2002
		EP 1221908 A1	17-07-2002
		NO 20016198 A	05-02-2002

From PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>

F I

テーマコード ( 参考 )

A 6 1 K 31/ 5415	A 6 1 K 31/ 5415	
A 6 1 K 38/ 00	A 6 1 K 45/ 00	
A 6 1 K 45/ 00	A 6 1 K 47/ 10	
A 6 1 K 47/ 10	A 6 1 K 47/ 14	
A 6 1 K 47/ 14	A 6 1 K 47/ 16	
A 6 1 K 47/ 16	A 6 1 K 47/ 22	
A 6 1 K 47/ 22	A 6 1 K 47/ 32	
A 6 1 K 47/ 32	A 6 1 K 47/ 34	
A 6 1 K 47/ 34	A 6 1 K 47/ 36	
A 6 1 K 47/ 36	A 6 1 K 47/ 38	
A 6 1 K 47/ 38	A 6 1 P 43/ 00	1 2 1
A 6 1 P 43/ 00	A 6 1 K 37/ 02	

(81) 指定国 AP( GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA( AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP( AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA( BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NZ, NO, NZ, OM, PH, P, L, PT, RQ, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

(74) 代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74) 代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72) 発明者 ガオ, ピン

アメリカ合衆国ミシガン州 4 9 0 2 4 , ポーティジ, クラウン・ポイント・サークル 7 1 9 1

(72) 発明者 モロソウィッチ, ウォルター

アメリカ合衆国ミシガン州 4 9 0 0 9 , カラマズー, チッカデー 5 3 3 0

F ターム( 参考 ) 4C076 AA55 AA56 AA95 BB01 CC27 DD87 DD88 DD46 DD62 DD69  
 DD60 EE16 EE23 EE30 EE31 EE32 FF27 FF32 FF34 FF43  
 FF63 FF68  
 4C084 AA02 AA03 AA19 BA44 DA27 MA02 MA05 MA37 MA52 NA02  
 NA03 NA06 NA10 NA11 NA13 ZB26 ZC75  
 4C086 AA01 AA02 BA02 BC89 CB17 MA02 MA03 MA05 MA37 MA52  
 NA02 NA03 NA05 NA06 NA10 NA11 NA13 ZB26 ZC75  
 4C206 AA01 AA02 FA23 HA13 MA02 MA03 MA05 MA16 MA57 MA72  
 NA02 NA03 NA05 NA06 NA10 NA11 NA13 ZB26 ZC75